

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Zespół redagujący: Andrzej Tykarski, Krzysztof J. Filipiak, Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Krzysztof Narkiewicz, Aleksander Prejbisz, Danuta Ostalska-Nowicka, Krystyna Widecka, Katarzyna Kostka-Jeziorny

Zespół ekspertów: Marcin Adamczak, Marta Buraczewska, Ludwina Szczepaniak-Chicheł, Marzena Chrostowska, Danuta Czarnecka, Piotr Dobrowolski, Grzegorz Dzida, Zbigniew Gaciong, Jerzy Gąsowski, Tomasz Grodzicki, Dagmara Hering, Beata Wożakowska-Kapton, Przemysław Kosiński, Beata Begier-Krasińska, Jan Krekora, Jacek Manitius, Małgorzata Myśliwiec, Anna Niemirska, Arkadiusz Niklas, Łukasz Obrycki, Agnieszka Olszanecka, Sylwester Prokurat, Grażyna Brzezińska-Rajszyś, Marek Rajzer, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Agnieszka Szadkowska, Filip M. Szymański, Anna Szyndler, Andrzej Więcek, Barbara Wizner, Jacek Wolf, Tomasz Zdrojewski

Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności

Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka, Krzysztof Narkiewicz

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) mają duże znaczenie dla środowiska lekarskiego w Polsce, kształtując rutynowe postępowanie w zakresie terapii hipotensyjnej. Ten najnowszy dokument został ogłoszony 17 maja 2019 r. podczas XVIII Konferencji czasopisma „Arterial Hypertension” (dawniej „Nadciśnienie Tętnicze”), a następnie ukazał się w pierwszym numerze z 2019 r. czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce” oraz w wersji angielskiej w „Arterial Hypertension”, a więc dwóch czasopismach, które ewoluowały w 2015 r. z kończącego działalność oficjalnego organu PTNT pisma „Nadciśnienie Tętnicze”. Wiele nowych, poruszonych w nim zagadnień było wynikiem kompromisu pomiędzy opiniami tworzących zalecenia ekspertów–hipertensjologów, szczególnie w odniesieniu do nowości zawartych w wytycznych ESC/ESH 2018.

Zwarty charakter Zaleceń PTNT 2019 nie pozwalał na szersze wyjaśnienie przyczyn przyjęcia określonego stanowiska, dotyczącego wielu omawianych w dokumencie zagadnień w zakresie diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego. W prezentowanym artykule jako Koordynator Zaleceń próbuję opatrzyć komentarzem te właśnie najbardziej dyskutowane w gronie ekspertów zagadnienia, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w porównaniu z wersją wytycznych PTNT sprzed 4 lat i próbą ich oceny, mając na względzie poglądy prezentowane przez polskie środowisko hipertensjologiczne na licznych konferencjach w Polsce. Komentarze te nie mają jednak charakteru stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autora. Aby jednak nie były one nazbyt subiektywne, poprosiłem o recenzję i dodanie swoich uwag dwóch znakomitych hipertensjologów, z którymi współpracuję od bez mała ćwierć wieku — panią Profesor Krystynę Widecką, Redaktor Naczelną „Arterial Hypertension”, która koordynowała Zalecenia PTNT 2011 — i pana Profesora Krzysztofa Narkiewicza, byłego Prezesa *European Society of Hypertension* i jednego z głównych autorów wytycznych ESC/ESH 2013 i 2018. W ten sposób powstał prezentowany komentarz.

W komentowanych Zaleceniach PTNT 2019 ograniczyliśmy się do zasad diagnostyki podstawowej i terapii nadciśnienia tętniczego, ponieważ za te części zaleceń byliśmy w sposób szczególny odpowiedzialni.

Aby podnieść wartość praktyczną artykułu, w komentarzach odniosłem się także do zagadnienia „efektu klasy”, czyli wyboru leku/skojarzeń lekowych w obrębie grup leków, ponieważ Zalecenia PTNT 2019 jeszcze szerzej podjęły to wyzwanie, w odróżnieniu od dokumentu ESH z 2018 r., które to zalecenia z zasady unikają tematu wyboru konkretnych leków.

Tekst zaleceń wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz — **pogrubioną**.

Wprowadzenie

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oddaje w ręce polskich lekarzy kolejną, piątą w ciągu minionych 16 lat, edycję wytycznych dotyczących zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym, najczęstszej chorobie występującej w Polsce.

W ciągu czterech lat, które upłynęły od ogłoszenia poprzednich zaleceń PTNT z 2015 roku, opublikowano wyniki wielu ważnych badań i metaanaliz, w których oceniano leczenie hipotensyjne. Wyniki te poszerzyły zakres informacji, modyfikując wiedzę o nadciśnieniu tętniczym, szczególnie dotyczącą optymalnych docelowych wartości ciśnienia, intensywności leczenia i metod poprawy przestrzegania zaleceń, zasad leczenia nadciśnienia opornego i wtórnego, w tym leczenia zabiegowego oraz leczenia pozahipotensyjnego, zmniejszającego ryzyko sercowo-naczyniowe.

Niniejszy dokument w swoim kształcie bazuje na zaleceniach PTNT z 2015 roku, zachowując ich praktyczny charakter z uwzględnieniem realiów polskich w zakresie diagnostyki i farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, ale uwzględnia on niektóre nowe rozwiązania dydaktyczne oraz znaczącą część zmian merytorycznych, uznanych przez autorów za słuszne, zawartych w nowych wytycznych sygnowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego z 2018 roku (ESC/ESH, *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*).

W tabelach podsumowujących podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego nie wprowadzono typowej gradacji rekomendacji (klasa zaleceń z uwzględnieniem siły dowodów naukowych), lecz pozostawiono prostszy podział na trzy kolory „światel drogowych”, uwzględniający w większym stopniu niż ma to miejsce w wytycznych ESC/ESH 2018 opinie ekspertów, obok wiedzy opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*).

Kolory te oznaczają:

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

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

czerwony — zalecenie zaniechania określonego postępowania ze względu na brak uzasadnienia lub jego szkodliwość, na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub opinii większości ekspertów.

1. Epidemiologia i prewencja nadciśnienia tętniczego

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego (NT) w Polsce. Według badania NATPOL 2011, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, rozpowszechnienie NT wśród osób w wieku 18–79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy 9,5 miliona osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie rezultatów badania POLSENIOR, ponad milion osób z NT po 80. rż. Z kolei w badaniu WOBASZ II z 2014 roku częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego (CT) wśród dorosłych Polaków w wieku 19–99 lat, oceniona na podstawie pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty, wynosiła 42,7%. Odsetek pacjentów, u których rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, wynosił 59,3%, leczenie wdrożono u 46,1% chorych, a kontrolę CT uzyskano u 23% badanych. Pamiętając, że diagnozowanie nadciśnienia, zgodnie z zaleceniami klinicznymi, podczas co najmniej dwóch oddzielnych wizyt daje wyniki o ok. 9% niższe niż podczas jednej wizyty, można na podstawie badań NATPOL i WOBASZ oszacować liczbę chorych z nadciśnieniem w Polsce na około 11 milionów osób. Utrzymanie się obserwowanych tendencji może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z NT zwiększy się o połowę.

Rozwojowi NT można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe. Najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju NT (prewencja pierwotna) jest modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zapobieganie otyłości oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Prewencję pierwotną dzieli się na populacyjną, skierowaną do ogółu osób, oraz celowaną, dotyczącą osób zagrożonych NT 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. rż., mężczyźni przed 55. rż.
2. Osoby z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek.
3. Chorzy z przynajmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
4. Osoby z CT wynoszącym 130/85 mm Hg lub wyższym.

Prewencja pierwotna zmierza do zwiększenia wykrywalności NT, 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 CT. Ze względu na niską wykrywalność NT w Polsce zaleca się, aby przesiewowymi pomiarami CT objąć wszystkie osoby dorosłe, u których pomiary ciśnienia tętniczego powinny być wykonywane przynajmniej raz w roku, niezależnie od wcześniejszych wartości CT.

Mianem prewencji wtórnej 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 CT, choć poprawia się, nadal pozostaje niezadowalająca. W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że odsetek osób z rozpoznaniem NT niepodlegających leczeniu hipotensyjnego zmniejszył się z 18% do 13%.

2. Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawą rozpoznania NT jest prawidłowo wykonany pośredni gabinetowy pomiar CT. Zakaz stosowania urządzeń zawierających rtęć w krajach Unii Europejskiej powoduje, że obecnie do pomiaru CT zaleca się używanie sfigmomanometrów automatycznych, półautomatycznych osłuchowych lub oscylometrycznych. Uzyskanie wiarygodnej wartości CT wymaga zastosowania aparatu spełniającego kryteria dokładności pomiarów, odpowiedniego przygotowania pacjenta i prawidłowej techniki badającego. Zaleca się prowadzenie pomiarów CT z zastosowaniem mankietów naramiennych, aparatami posiadającymi certyfikat (lista walidowanych aparatów pomiarowych została zamieszczona na stronie Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt).

Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli średnie wartości CT (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas **co najmniej dwóch** różnych wizyt) są równe lub wyższe niż **140 mm Hg** dla skurczowego ciśnienia tętniczego (SCT) i/lub **90 mm Hg** dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego (RCT).

U chorych z wartościami SCT w zakresie 140–159 mm Hg i RCT 90–99 mm Hg, ze współistniejącym niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym rozpoznanie powinno się potwierdzić, wykonując w miarę możliwości automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) lub poprzez realizację domowych

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

Kategoria	SCT [mm Hg]		RCT [mm Hg]
Pomiary w gabinecie	≥ 140	i/lub	≥ 90
Całodobowa rejestracja CT (ABPM)			
— 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
Pomiary domowe (średnia z min. 3 dni)	≥ 135	i/lub	≥ 85

ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego; CT — ciśnienie tętnicze; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela IV. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego. Stopniowanie nadciśnienia tętniczego (NT) jest właściwe jedynie dla pomiarów gabinetowych

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

RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

pomiarów CT, przyjmując odmienne normy dla tych pomiarów (tab. III).

U chorych z wartościami SCT wynoszącymi 180 mm Hg i wyższymi i/lub RCT równymi i przekraczającymi 110 mm Hg można rozpoznać NT podczas pierwszej wizyty, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, na przykład: lęku, bólu, spożycia alkoholu.

Rozpoznanie NT jest również dopuszczalne na podstawie danych z wywiadu lub dokumentacji pacjenta [wartości CT lub zażywanie leków hipotensyjnych, powikłania narządowe typowe dla NT (HMOD, *hypertension-mediated organ damage*)].

Klasyfikacja NT jest oparta na pomiarach gabinetowych z podziałem na trzy stopnie i wyróżnieniem podtypu izolowanego nadciśnienia skurczowego (ISH, *isolated systolic hypertension*). Szczegółową klasyfikację NT przedstawiono w tabeli IV.

Wysokość CT ma podstawowe znaczenie w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego chorego.

Przypomnijmy, że zalecenia amerykańskie ACC/AHA 2017 przyjęły nową klasyfikację ciśnienia tętniczego, zakładającą rozpoznanie NT od wartości CT 130/80 mm Hg, a przy wartościach od 140/90 mm Hg pozwalającą na rozpoznanie NT

2. stopnia. Podstawowe argumenty wskazują na większe ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z CT powyżej 130/80 mm Hg w porównaniu z wartościami niższymi, a także na uzyskane w badaniu SPRINT korzyści związane z obniżaniem CT poniżej 120/80 mm Hg. Tej nowej klasyfikacji nie przyjęto w wytycznych ESC/ESH 2018 oraz w Zaleceniach PTNT 2019. Uznano, że zwiększenie odsetka osób dorosłych z rozpoznaniem NT do ponad 60%, będące konsekwencją nowej klasyfikacji, to stygmatyzowanie wielu osób *de facto* zdrowych, u których należałoby włączyć terapię hipotensyjną, a badanie HOPE-3 nie wykazało korzyści terapii hipotensyjnej u pacjentów z CT poniżej 140/90 mm Hg. Ponadto metodyka badania SPRINT wzbudza wiele wątpliwości. Wśród ekspertów polskich byli zwolennicy klasyfikacji amerykańskiej, którzy argumentowali dodatkowo, że wysokie rozpowszechnienie NT zwiększy społeczną rangę tego schorzenia, a przyjęcie takiej klasyfikacji umożliwi uniknięcie paradoksu nieleczenia osób z CT wysokim prawidłowym, podczas gdy w NT zaleca się docelowe CT poniżej 130/80 mm Hg. Ostatecznie zadecydowała kwestia koniecznej spójności Zaleceń PTNT 2019 z wytycznymi ESC/ESH 2018 w tej podstawowej sprawie.

2.2. Pozagabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego

Pozagabinetowe pomiary CT stosuje się w diagnostyce NT, a także w celu monitorowania efektów terapii hipotensyjnej. Informacje pozyskane z domowych automatycznych pomiarów CT oraz domowych samodzielnych pomiarów należy traktować w sposób komplementarny. Zestawienie wyników pomiarów CT rejestrowanych w gabinecie i poza nim pozwala na określenie fenotypów, których nie można oszacować jedynie na podstawie klasycznego pomiaru CT (tj. NT białego fartucha, efekt białego fartucha, NT maskowane czy maskowane niekontrolowane NT).

2.2.1. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiar CT w warunkach domowych (HBPM, *home blood pressure monitoring*) 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 CT rejestrowane w domu wykazują również lepszą korelację z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż obserwowane w gabinecie lekarskim. W diagnostyce NT za prawidłowe CT w pomiarach domowych przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów przekraczającą lub równą 135 i/lub 85 mm Hg.

Codziennie pomiary domowe należy szczególnie zalecać w tygodniu bezpośrednio poprzedzającym wizytę kontrolną i powinny one stanowić podstawę ewentualnej modyfikacji terapii hipotensyjnej przez lekarza.

2.2.2. Automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM) prowadzony jest zwykle w czasie 24 godzin (rzadziej przez 2 doby). Interwały kolejnych

pomiarów programuje się co 15–30 minut w okresie aktywności oraz co 30–60 minut w czasie snu badanego. Zwiększenie liczby pomiarów poza gabinecie lekarskim, w warunkach odpowiadających naturalnemu środowisku pacjenta, pozwala na bardziej wiarygodną ocenę rzeczywistego CT. Za prawidłowe CT oznaczone za pomocą ABPM należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mm Hg w ciągu dnia i 120/70 mm Hg w nocy oraz poniżej 130/80 mm Hg w ciągu doby. Wartości średnie z ABPM (również HBPM) lepiej określają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i wykazują większy stopień korelacji z występowaniem powikłań narządowych niż wyniki pomiarów w gabinecie.

Pomimo niewątpliwej przydatności klinicznej ABPM ma również pewne ograniczenia, między innymi wysoki koszt badania, 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 zastosowanie standaryzowanej techniki pomiaru.

Pomiar ABPM umożliwia wykrycie niekorzystnych rokowniczo zjawisk, takich jak efekt białego fartucha, nadmierny poranny wzrost ciśnienia tętniczego (*morning surge*), brak (*non-dipper*) lub nadmierny nocny spadek ciśnienia tętniczego (*extreme dipper*) czy odwrócony profil dobowy ciśnienia tętniczego (*reverse-dipper*). Bardzo ważnym wskazaniem do przeprowadzenia ABPM jest weryfikacja rozpoznania NT, zwłaszcza u osób ze stopniem 1. w pomiarach gabinetowych. Szczegółowe wskazania do ABPM w praktyce lekarskiej wymieniono w tabeli V.

W Zaleceniach PTNT 2019 — tak jak we wcześniejszej wersji wytycznych — powtórzono podstawowe wskazanie do wykonania ABPM, jakim jest wykluczenie NT białego fartucha u osób z NT

Tabela V. Wskazania do wykonywania 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM)

Wskazania do wykonywania ABPM
Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia w pomiarach gabinetowych i niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym
Podejrzenie nadciśnienia białego fartucha — nadciśnienie 1. stopnia w pomiarach gabinetowych — nadciśnienie bez powikłań narządowych i niskie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe — znaczne różnice CT w pomiarach gabinetowych (> 20 mm Hg) lub różnice między pomiarami domowymi a gabinetowym
Podejrzenie nadciśnienia tętniczego maskowanego — wysokie prawidłowe CT w gabinecie — prawidłowe CT w gabinecie przy istniejących subklinicznych uszkodzeniach narządowych lub przy dużym globalnym ryzyku sercowo-naczyniowym — podejrzenie nadciśnienia nocnego i/lub nieprawidłowego profilu dobowego CT

Tabela V. Wskazania do wykonywania 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM)

Wskazania do wykonywania ABPM
Podejrzenie hipotonii (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności) lub dysfunkcji układu autonomicznego
Wykrywanie prawdziwego lub rzekomego nadciśnienia opornego — podejrzenie efektu białego fartucha u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym
Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
Specyficzne wskazania do wykonania ABPM: — nadciśnienie tętnicze u pacjentów z jaskrą — ocena wysokości CT w nocy i jego spadku u chorych z OBS, cukrzycą, PChN oraz po przeszczepieniu narządów unaczynionych

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego; CT — ciśnienie tętnicze; OBS — obturacyjny bezdech senny; PChN — przewlekła choroba nerek; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

I. stopnia w pomiarach gabinetowych, ograniczając to wskazanie do pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wynika to z jednej strony z realiów ekonomicznych, a z drugiej z przekonania, że w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli w praktyce z uszkodzeniami narządowymi, prawdopodobieństwo rozpoznania rzeczywistego NT na podstawie pomiarów gabinetowych jest znacznie większe.

Pewnym niedopatrzeniem w zaleceniach do wykonania ABPM jest brak wśród wskazań kontroli efektów leczenia hipotensyjnego, co w praktyce ma uzasadnienie i jest często praktykowane u pacjentów z NT maskowanym, NT białego fartucha i w przypadku nieprawidłowego profilu dobowego CT (*non-dipper*), który ma być skorygowany leczeniem hipotensyjnym. Jednocześnie warto sobie zdawać sprawę, że nie istnieją ustalone normy docelowego CT z pomiarów ABPM. Czy ma to być średnia dobowa poniżej 130/80 mm Hg, jak przyjmowano dotychczas, czy też wartość niższa, biorąc pod uwagę obniżone docelowe wartości CT z pomiarów gabinetowych?

3. Diagnostyka

Z chwilą rozpoznania NT pacjenta należy poddać całościowej ocenie klinicznej obejmującej ukierunkowany wywiad, badanie przedmiotowe oraz wybrane testy dodatkowe.

Celem oceny klinicznej jest ustalenie:

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

4. Współistnienia innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

3.1. Badanie podmiotowe

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

3.2. Badanie przedmiotowe

U każdego pacjenta należy przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe ze szczególnym zwróceniem uwagi na wykrywanie patologii wskazujących na NT 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. Z uwagi na fakt, że interpretacja wartości BMI może budzić kontrowersje w pewnych grupach pacjentów (np. u osób starszych), należy jednocześnie oszacować stopień otyłości na podstawie pomiaru obwodu talii (obwód brzucha w płaszczyźnie poziomej na wysokości górnego brzegu talerza biodrowego). W praktyce obwód talii przekraczający 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn należy uznać za wartości alarmowe, na-

Tabela VI. Badania podstawowe, dodatkowe i rozszerzone wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego

Badania podstawowe <i>Wszyscy chorzy na nadciśnienie tętnicze</i>	Badania dodatkowe <i>Wszyscy chorzy na nadciśnienie tętnicze w miarę dostępności</i>	Badania rozszerzone <i>W zależności od wskazań</i>
Morfologia krwi obwodowej	Badanie USG nerek z dopplerowską oceną przepływów w tętnicach nerkowych	Badanie USG tętnic szyjnych
Stężenie glukozy w osoczu na czczo lub OGTT w przypadku wskazań	Obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (próbka moczu)	Wydalenie sodu i potasu w moczu
Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, triglicerydów w surowicy	Badanie echokardiograficzne	24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca
Stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy	Obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego w osoczu po 2 godz. pionizacji	Pomiar ABI
Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR)	Badanie dna oka (chorzy z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia)	Pomiar PWV
Badanie ogólne moczu (z oceną osadu moczu)	Jakościowa ocena białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym	Dalsze poszukiwanie uszkodzeń mózgu, serca, nerek i naczyń
Aktywność ALAT w surowicy		
Stężenie TSH w surowicy		
12-odprowadzeniowe badanie EKG		

ABI (*ankle-brachial index*) — wskaźnik kostka-ramię; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; 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; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy

tomiast 88 cm u kobiet i 102 cm u mężczyzn za wartość krytyczną, po przekroczeniu której jednoznacznie zaleca się redukcję masy ciała.

3.3. Badania dodatkowe u chorych na nadciśnienie tętnicze

Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na:

- 1. Podstawowe** — konieczne do wykonania u każdego chorego z NT.
- 2. Dodatkowe** — wykonywane w miarę dostępności u wszystkich chorych.
- 3. Rozszerzone** — wykonywane u niektórych chorych w celu pogłębienia diagnostyki NT prowadzonej w ośrodkach referencyjnych.

Zestawienie wszystkich badań diagnostycznych wykonywanych u pacjenta z NT zawarto w tabeli VI.

Na podstawie wyników badań podstawowych można uzyskać informacje dotyczące obecności powikłań narządowych NT, takich jak przerost mięśnia lewej komory serca (EKG), sztywność naczyń (pomiar CT — ciśnienie tętna = SCT – RCT), uszkodzenie nerek [ocena stężenia kreatyniny i eGFR, badanie ogólne moczu (z oceną osadu moczu)].

W celu pełniejszej oceny powikłań narządowych NT, dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przesiewowego poszukiwania wtórnych postaci NT u każdego chorego z NT należy wykonać (w miarę dostępności) badania dodatkowe.

Dalsze rozszerzone 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 NT.

3.3.4. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

U większości pacjentów w chwili postawienia rozpoznania NT wykrywa się współistniejące czynniki rzutujące na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Globalne ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się u wszystkich pacjentów z NT, biorąc pod uwagę wysokość CT (stopień), obecność innych klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych, powikłań sercowo-naczyniowych i PChN (tab. VII i VIII). Szacowane ryzyko określa się jako niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. Interpretacja poziomu ryzyka (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie) według modelu *Framingham* oznacza, że 10-letnie, absolutne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio: < 15%, 15–20%, 20–30% i > 30%.

U wszystkich chorych na NT polecane jest szacowanie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniającego stadium zaawansowania choroby nadciśnieniowej. Stadium 1. to choroba niepowi-

Tabela VII. Czynniki ryzyka uwzględniane w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego

Niemodyfikowalne	Modyfikowalne
Płeć męska	Palenie tytoniu — aktywne lub w przeszłości
Wiek (mężczyźni ≥ 55 lat; kobiety ≥ 65 lat)	Hipercholesterolemia
Przedwczesna menopauza	Hiperurykemia
Przedwczesna choroba układu krążenia w wywiadzie rodzinnym (mężczyźni < 55 . rż.; kobiety < 65 . rż.)	Nadwaga i otyłość
	Siedzący tryb życia
Nadciśnienie rozpoznane w młodym wieku u rodziców lub w wywiadzie rodzinnym	Czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne
	Spoczynkowa akcja serca > 80 /min

HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny niskiej gęstości

Tabela VIII. Uszkodzenia narządowe, choroby metaboliczne, układu sercowo-naczyniowego i nerek uwzględniane w stratyfikacji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

Subkliniczne uszkodzenia narządowe w przebiegu nadciśnienia
Szywność tętnic: ciśnienie tętna (u starszych chorych) ≥ 60 mm Hg PWV > 10 m/s
Elektrokardiograficzne cechy LVH — wskaźnik Sokolowa-Lyona $> 3,5$ mV — amplituda załamka R w aVL $> 1,1$ mV — iloczyn Cornell > 2440 mV*ms
Echokardiograficzne cechy LVH Wskaźnik masy lewej komory (LVM): mężczyźni > 50 g/m ^{2,7} ; kobiety > 47 g/m ^{2,7} [wzrost w m ^{2,7}] U osób z prawidłową masą ciała można indeksować względem BSA. LVM/BSA > 115 g/m ² (mężczyźni) i > 95 g/m ² (kobiety)
Wskaźnik kostka–ramię $< 0,9$
PChN 3. stopnia z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² (BSA) lub PChN ≥ 4 . stopnia z eGFR < 30 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 z porannej zbiórki moczu)
Zaawansowana retinopatia (wylewy lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego)
Cukrzyca
Cukrzyca niepowikłana
Cukrzyca powikłana (typowe powikłania mikroangiopatyczne i makroangiopatyczne)
Jawne choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek
Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwienny, krwawienie śródmózgowe, TIA
Choroba wieńcowa: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego
Błaski miażdżycowe uwidocznione w badaniach obrazowych
Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory
Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych
Migotanie przedsionków

BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana filtracja kłębuszkowa; LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost mięśnia lewej komory serca; LVM (*left ventricle mass*) — masa lewej komory serca; PChN — przewlekła choroba nerek; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość propagacji fali tętna; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego

klana, w której współwystępują niemodyfikowalne i modyfikowalne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Stadium 2. to choroba bezobjawowa, w której współistnieją powikłania narządowe choroby nadciśnieniowej, takie jak przewlekła choroba nerek (PChN 3. stopnia), niepowikłana cukrzyca. Stadium 3. to jawna choroba nadciśnieniowa z powikłaniami

w postaci chorób układu sercowo-naczyniowego lub ze współtowarzyszącą bardziej zaawansowaną PChN (> 3 . stopnia) czy cukrzycą z powikłaniami (tab. X). U pacjentów z NT maskowanym ryzyko globalne odpowiada wartościom stwierdzanym u chorych z NT jawnym, jest natomiast niższe u osób z NT białego fartucha.

Tabela X. Ocena globalnego ryzyka u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym na podstawie modelu *Framingham*

Stadium nadciśnienia tętniczego	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 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
Stadium 1. Bez czynników ryzyka	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
Stadium 1. 1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie
Stadium 1. ≥ 3 czynniki ryzyka	Niskie/ /umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie
Stadium 2. Powikłania narządowe, cukrzyca bez powikłań, PChN 3	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Stadium 3. Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, PChN ≥ 4	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

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

Poziom globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego ma wpływ na wybór strategii i agresywności leczenia NT, a szczególnie na decyzje o włączeniu leczenia pozahipotensyjnego.

Zwraca uwagę odmienny od wytycznych ESC/ESH 2018, bardziej praktyczny podział na czynniki ryzyka niemodyfikowalne i modyfikowalne oraz wprowadzenie dwóch nowych czynników ryzyka: akcji serca powyżej 80/min i hiperurykemii. Miało to swoje konsekwencje w części terapeutycznej wytycznych w postaci modyfikacji wskazań do stosowania poszczególnych typów β -adrenolityków oraz wprowadzenia w terapii pozahipotensyjnej wskazania do rozważenia inhibitora oksydazy ksantynowej, allopurinolu, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Znacznie rozsądniej w polskich wytycznych spozycjonowano także cukrzycę wśród elementów uwzględnianych w stratyfikacji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, umieszczając tę chorobę, zgodnie z jej znaczeniem rokowniczym, pomiędzy uszkodzeniami narządowymi a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, z podziałem na cukrzycę niepowikłaną i powikłaną.

Zalecenia PTNT 2019, w ślad za wytycznymi europejskimi, do oceny globalnego ryzyka proponują zarówno skalę *Framingham*, jak i skalę *SCORE*. W tej skróconej wersji ujęto jedynie tę pierwszą, ponieważ w naszej opinii jest ona bardziej czuła w identyfikowaniu pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i przystosowana do zalecanej diagnostyki chorych z nadciśnieniem tętniczym.

4. Postępowanie terapeutyczne

4.1. Ogólne cele i zasady leczenia

Podstawowym celem terapii pacjenta z NT jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. W szczególności leczenie NT powinno prowadzić do obniżenia CT do wartości uznanych za docelowe u osób z NT lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że skuteczne obniżenie CT zmniejsza względne ryzyko zgonu (10–15%) i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym (20%), a zwłaszcza udaru (35%) i niewydolności serca (40%), a także opóźnia progresję choroby nerek. Korzyści te są podobne niezależnie od wyjściowego stopnia NT i ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wieku, płci i rasy. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych, modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a w szczególności masy ciała, osoczowego stężenia cholesterolu, stężenia kwasu moczowego oraz częstości rytmu serca.

4.1.1. Wskazania do terapii hipotensyjnej

Pomiar CT stanowi najistotniejszy element badania pacjenta przed podjęciem decyzji o wdrożeniu terapii hipotensyjnej. Badania kliniczne i metaanalizy wskazują, że podstawą **decyzji o wdrożeniu terapii hipotensyjnej przede wszystkim powinna być wysokość CT, a nie ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego**, ponieważ korzyści względne są takie same niezależnie od stopnia ryzyka. Choć redukcja bezwzględna ryzyka jest większa u pacjentów z wyjściowym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, to u tych pacjentów ryzyko rezydualne przy prawidłowej kontroli CT jest największe, stąd dodatkową korzyścią leczenia hipotensyjnego u pacjentów z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest opóźnienie lub niedopuszczenie do przejścia do grupy wysokiego ryzyka.

Postępowanie niefarmakologiczne polegające na zmianie stylu życia stanowi pierwszy, nieodzowny element terapii NT i powinno zostać zalecone na pierwszej wizycie lekarskiej u wszystkich chorych z podejrzeniem NT, w tym również u osób z wysokim prawidłowym CT. Decyzja o jednoczesnym zastosowaniu lub dołączeniu leczenia farmakologicznego nie zwalnia pacjenta i lekarza od dalszego przestrzegania zasad zmian stylu życia. Jednocześnie z uwagi na niski stopień współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania zmian stylu życia wdroże-

nie postępowania niefarmakologicznego nie powinno opóźniać decyzji o włączeniu terapii farmakologicznej, szczególnie u pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W przypadku stwierdzenia NT 3. stopnia (CT ≥ 180 i/lub 110 mm Hg) lub 2. stopnia (CT ≥ 160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, odpowiednio podczas jednej lub dwóch wizyt lekarskich, należy — obok postępowania niefarmakologicznego — niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności.

W przypadku wartości CT odpowiadających nadciśnieniu tętniczemu 1. stopnia (CT 140–159/90–99 mm Hg) należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta. U pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie farmakologiczne należy wdrożyć niezwłocznie. U pacjentów z grupy ryzyka niskiego do umiarkowanego należy ocenić efekty 3–6-miesięcznego postępowania niefarmakologicznego. W przypadku wartości CT spełniających nadal kryteria 1. stopnia NT wskazana jest dodatkowa weryfikacja rozpoznania NT za pomocą ABPM. U pacjentów z uszkodzeniami narządowymi i/lub powikłaniami sercowo-naczyniowymi weryfikacja rozpoznania NT na podstawie ABPM nie jest konieczna, ponieważ wdrożenie farmakoterapii hipotensyjnej zaleca się zarówno u pacjentów z NT 1. stopnia, jak i w NT białego fartucha. Farmakoterapii hipotensyjnej nie zaleca się natomiast u osób z NT białego fartucha w przypadku braku uszkodzeń narządowych i/lub niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ta rekomendacja jest zgodna z wytycznymi ESC/ESH 2018, w których nastąpiła zmiana w tym względzie w stosunku do wersji wytycznych z 2013 roku.

Podtrzymana została zasada braku konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z wysokim prawidłowym CT (130–139/85–89 mm Hg). U tych osób wskazane są jedynie zmiany stylu życia, a zastosowanie u nich leków hipotensyjnych w przypadku wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wynika z innych względów (leczenie powikłań sercowo-naczyniowych, prewencja wtórna incydentów sercowo-naczyniowych lub próba regresji zmian narządowych).

Analiza badań klinicznych i najnowszych metaanaliz sprawia, że zasady rozpoczęcia terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku (> 65. rż.) nie różnią się od opisanych wyżej zasad u pacjentów młodszych. W szczególności leczenie hipotensyjne pacjentów w podeszłym wieku z NT 1. stopnia jest

Tabela XI. Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego (CT) oraz globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

Sytuacja kliniczna	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 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				
Stadium 1. Bez czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia po 3–6 miesiącach, gdy CT ≥ 140/90, weryfikacja ABPM*** następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty (tzn. od rozpoznania)**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**
Stadium 1. 1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
Stadium 1. ≥ 3 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
Stadium 2. Powikłania narządowe, cukrzyca z powikłaniami, PChN 3	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	
Stadium 3. Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, PChN ≥ 4	Modyfikacja stylu życia + rozważ farmakoterapię*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	

*W przypadku wysokiego prawidłowego CT często wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość CT (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa, nefroprotekcja), bez konieczności uzyskania CT < 130/80 mm Hg; **Wskazane osiągnięcie docelowych wartości CT w ciągu 3 miesięcy; ***lub za pomocą pomiarów domowych; PChN 3 — przewlekła choroba nerek 3. stadium (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 — przewlekła choroba nerek w stadium od 4. (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego

niezbędne, a nie jedynie możliwe do rozważenia. Jedynym badaniem determinującym postępowanie u pacjentów z NT będących w bardzo podszłym wieku (> 80. rż.) jest nadal badanie HYVET. W tej grupie wiekowej terapia hipotensyjna jest wskazana od wartości SCT 160 mm Hg.

Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono w tabelach XI i XII.

W odróżnieniu od wytycznych amerykańskich nie zaleca się farmakoterapii hipotensyjnej (podobnie ESC/ESH 2018) u osób z wysokim prawidłowym CT. Wskazano jednak na konieczność rozważenia takiego leczenia w przypadku powikłań sercowo-naczyniowych lub nerkowych (w praktyce chodzi o pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca lub nefropatią cukrzycową). Warto zwrócić uwagę na przypis dotyczący tej sytuacji w tabeli XI. Jest oczywiste, że tacy pacjenci muszą otrzymać leki o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (ACE-I i/lub β-adrenolityk) lub zmniejszenie mikroalbuminurii (lek blokujący układ RA), które jednocześnie są lekami hipotensyjnymi, jednak dawkowanie tych leków nie jest już de-

terminowane koniecznością uzyskania wartości CT poniżej 130/80 mm Hg.

Z kolei wskazanie do rozpoczęcia farmakoterapii hipotensyjnej u osób z NT 1. stopnia w pomiarach gabinetowych uwarunkowane jest potwierdzeniem rozpoznania w ABPM po 3–6 miesiącach zmian stylu życia u pacjentów z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nowością w stosunku do Zaleceń PTNT 2015 jest uwzględnienie możliwości weryfikacji rozpoznania za pomocą wiarygodnie prowadzonych pomiarów domowych. Choć w zakresie podejścia do wskazań do farmakoterapii NT 1. stopnia i NT białego fartucha oraz możliwości rozpoznania NT za pomocą ABPM obecne wytyczne są zgodne z zaleceniami ESC/ESH 2018, to wytyczne europejskie nie precyzują, w jakich sytuacjach i kiedy kierować się właśnie wynikami ABPM w ustalaniu wskazań do leczenia hipotensyjnego.

Wskazanie rozpoczęcia farmakoterapii od drugiej wizyty u pacjentów z NT 2. stopnia bez uszkodzeń narządowych i powikłań sercowo-naczyniowych oznacza jedynie konieczność prawidłowego rozpoznania NT, co doprecyzowano w tabeli XI.

4.1.2. Docelowe ciśnienie tętnicze

Docelowe CT to wartość graniczna, poniżej której należy starać się utrzymywać CT pacjenta w trakcie optymalnej terapii hipotensyjnej. Dopiero osiągnięcie takich wartości CT zwalnia z konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Zalecenia dotyczące docelowego CT podlegały częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych CT w terapii hipotensyjnej. Aktualnie dominuje pogląd znajdujący odzwierciedlenie w wytycznych amerykańskich *American Heart Association/American College of Cardiology 2017 (AHA/ACC 2017)* i wytycznych europejskich ESC/ESH 2018, zgodnie z którym optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się u pacjentów młodszych (< 65. rz.) poprzez obniżenie CT do wartości poniżej 130/80 mm Hg u większości pacjentów z NT, w tym u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, po przebyłym zawale serca lub udarze mózgu. Ta istotna zmiana w podejściu do docelowego CT wiąże się z wynikami dużego randomizowanego badania SPRINT, w którym dążenie do SCT poniżej 120 mm Hg w porównaniu z tradycyjnym docelowym CT (< 140 mm Hg) wiązało się z redukcją ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych o około 30%. W konsekwencji niektóre najnowsze metaanalizy włączające badanie SPRINT przyniosły podobne wnioski. Istnieją jednak poważne zastrzeżenia co do prawidłowości wniosków wyciąganych na podstawie badania SPRINT, wynikające z zastosowanej procedury pomiaru CT bez udziału lekarza, a więc zaniżającej wartość pomiaru z uwagi na wyeliminowanie zjawiska „białego fartucha”, a także z przyjętej metodyki rekrutowania w większości pacjentów już stosujących terapię skojarzoną i dobrze zaadaptowanych do niskich wartości CT. Te zastrzeżenia podzielili częściowo twórcy europejskich wytycznych ESC/ESH 2018, rekomendując jako **pierwszy cel terapeutyczny wartość SCT poniżej 140 mm Hg, a więc wartość dotychczas przyjętą jako docelową, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego i towarzyszących powikłań, a w razie dobrej tolerancji uzyskanego CT drugi cel terapeutyczny SCT poniżej 130 mm Hg, ale nie niżej niż 120 mm Hg**, ze względu na zaobserwowane w wielu dużych badaniach klinicznych zjawisko krzywej J, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiąganiu zbyt niskich wartości CT podczas terapii hipotensyjnej. Podkreślono przy tym, że wartość SCT poniżej 130 mm Hg należy osiągnąć u większości pacjentów z NT. **Jednocześnie docelowe RCT obniżono do wartości**

poniżej 80 mm Hg, zaznaczając że wartości 70–79 mm Hg powinny docelowo dotyczyć wszystkich pacjentów z NT, niezależnie od wieku i chorób współistniejących. Te niższe docelowe wartości CT przyjęto w wytycznych ESC/ESH 2018 również u pacjentów z cukrzycą, po przebyłym udarze czy z niewydolnością serca, mimo że takie osoby wykluczano w badaniu SPRINT.

Niezależnie od opisanych wyżej zastrzeżeń te niższe docelowe wartości CT przyjęto w wytycznych PTNT 2019, mając na uwadze, że rozbieżności w wytycznych polskich i europejskich w tak ważnej kwestii byłyby dydaktycznie niezrozumiałe dla lekarzy praktyków.

Od ustalonych wartości docelowego CT istnieją dwa wyjątki. **U pacjentów w wieku podeszłym (> 65. rz.) zalecane docelowe CT wynosi mniej niż 140/80 mm Hg** (zgodnie z wytycznymi ESC/ESH 2018) **i nie niżej niż 130/70 mm Hg**.

U pacjentów po 80. rz. zaleca się jeszcze ostrożniejsze obniżanie SCT do wartości poniżej 150 mm Hg, co wynika bezpośrednio z ustalonego docelowego SCT w protokole badania HYVET, jedynego udanego badania w tej grupie wiekowej.

U chorych z izolowanym NT skurczowym zaleca się obniżenie SCT poniżej 140 mm Hg, a w razie dobrej tolerancji takich wartości CT u pacjentów do 65. rz. — poniżej 130 mm Hg, ale nie mniej niż 120 mm Hg. Z uwagi na niskie wartości RCT i podeszły wiek u większości pacjentów z tym typem NT dążenie do osiągnięcia docelowego SCT **nie powinno wiązać się z obniżeniem RCT do wartości poniżej 65 mm Hg**.

Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 140/90 mm Hg w ciągu 3 miesięcy, a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie ostatecznego celu terapeutycznego — wartości poniżej 130/80 mm Hg. Szybsze osiągnięcie docelowego CT wzmaga zaufanie pacjenta do lekarza (poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych) i zwiększa redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie VALUE).

Kryteria rozpoczęcia terapii hipotensyjnej, docelowe CT i niezalecane CT w zależności od wieku pacjenta i typu NT przedstawiono w tabelach XI i XII.

Nowe, niższe docelowe wartości CT to jedna z dwóch najważniejszych zmian w Zaleceniach PTNT 2019, będąca w zgodzie z wytycznymi ESC/ESH 2018. Warto przypomnieć, że zalecenia amerykańskie ACC/AHA 2017 są bardziej radykalne — zalecane docelowe wartości CT u wszystkich pacjentów z NT, niezależnie od wieku, wynoszą poniżej 130/80 mm Hg. Opisane zastrzeżenia wobec badania SPRINT, którego wyniki były pod-

Tabela XII. Kryteria rozpoczęcia terapii hipotensyjnej, docelowe i niezalecane ciśnienie tętnicze (CT) w zależności od wieku pacjenta i typu nadciśnienia tętniczego

	Nadciśnienie tętnicze skurczowo-rozkurczowe Pacjent w wieku < 65 lat	Nadciśnienie tętnicze skurczowo-rozkurczowe Pacjent w wieku 65–80 lat	Nadciśnienie tętnicze skurczowo-rozkurczowe Pacjent w wieku > 80 lat	Izolowane nadciśnienie skurczowe
Kryterium CT rozpoczęcia terapii	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 160/90	≥ 140
I° (pośredni) cel terapeutyczny SCT	< 140	–	–	< 140*
II° (ostateczny) cel terapeutyczny SCT	< 130	< 140	< 150	< 130*
SCT niezalecane	< 120	< 130	< 130	< 120*
Cel terapeutyczny RCT	< 80	< 80	< 80	–
RCT niezalecane	< 70	< 70	< 70	< 65

*W przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego w wieku podeszłym i bardzo podeszłym obowiązują kryteria rozpoczęcia terapii i docelowe oraz niezalecane wartości SCT odpowiednie do wieku; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

stawowym argumentem do obniżenia docelowego CT, sprawiły, że w zaleceniach europejskich, a w ślad za nimi w polskich, niższe docelowe CT ograniczono do pacjentów w wieku powyżej 65. rż. jako tak zwany drugi cel terapeutyczny i wprowadzono warunek uzyskania CT nie niższego niż 120/70 mm Hg. W Zaleceniach PTNT 2019 dodatkowo ograniczono docelowe SCT u pacjentów po 80. rż. tylko do wartości poniżej 150 mm Hg, ponieważ badanie HYVET, w którym przyjęto takie właśnie wartości docelowego SCT, nadal pozostaje jedynym badaniem, a nie subanalizą, wykazującym korzyści terapii hipotensyjnej w odniesieniu do specyficznej grupy pacjentów po 80. rż. Co ciekawe, opublikowane już po ukazaniu się wyników badania SPRINT amerykańskie wytyczne *American College of Physicians* i *American Academy of Family Medicine* 2017, dotyczące leczenia NT u pacjentów w wieku podeszłym, opierając się na metaanalizie dotyczącej korzyści i ryzyka intensywnego obniżania CT, u pacjentów w wieku podeszłym rekomendują rozpoczęcie terapii przy SCT wyższym niż 150 mm Hg i dążenie do docelowego CT poniżej 150 mm Hg, a w przypadku przebytego udaru mózgu lub TIA poniżej 140 mm Hg i z dopuszczeniem takiego docelowego CT u pacjentów z wysokim globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przedyskutowaniu z pacjentem bilansu potencjalnych korzyści i strat.

Kolejna różnica w Zaleceniach PTNT 2019 w zakresie docelowego CT, utrzymana z poprzedniej edycji (wskazanie, że u pacjentów z izolowanym NT skurczowym osiągnięcie docelowego

SCT < 130 lub 140 mm Hg nie powinno prowadzić do nadmiernego obniżenia RCT) wiąże się z faktem, że patofizjologicznie krzywa *J* odnosi się do tego ostatniego parametru z uwagi na konieczność utrzymania przepływu wieńcowego w fazie rozkurczu lewej komory serca. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że przy danym SCT ryzyko sercowo-naczyniowe jest odwrotnie proporcjonalne do RCT.

Omówienia wymaga kolejna cenna nowość przyjęta za wytycznymi ESC/ESH 2018, czyli zalecenie uzyskania docelowego CT w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia terapii. Zalecenia europejskie nie precyzują, czy chodzi o pierwszy, czy drugi cel terapeutyczny u pacjentów młodszych. W Zaleceniach PTNT 2019, mając na względzie kwestie bezpieczeństwa, tolerancji obniżanego CT i realia częstości wizyt u lekarza, doprecyzowano, że chodzi o wartość CT poniżej 140/90 mm Hg, „a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie drugiego celu terapeutycznego poniżej 130/80 mm Hg”.

Niezależnie od zastrzeżeń dotyczących niskich docelowych wartości CT wchodzą one w życie w europejskich i polskich zaleceniach i ogromną praktyczną korzyścią z ich wprowadzenia będzie zmniejszenie inercji terapeutycznej lekarzy w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli CT bliskie wartości 140/90 mm Hg, ponieważ świadomość dopuszczalności CT poniżej 130/80 mm Hg na pewno zwiększy agresywność terapii hipotensyjnej.

4.1.3. Wizyty kontrolne

Praktyka wskazuje, że w pierwszym okresie, do potwierdzenia rozpoznania NT, a następnie wdra-

zania i intensyfikacji terapii hipotensyjnej, wizyty kontrolne powinny odbywać się raz na miesiąc, a po osiągnięciu dobrej kontroli CT lub wartości zbliżonych do docelowych — raz na 3 miesiące. Częstość wizyt kontrolnych zależy także od jakości współpracy z chorym, wartości CT, 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 dawek leków, 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 CT pomimo stosowania 3 leków w pełnych dawkach (w tym diuretyku), w optymalnym skojarzeniu trójlekowym;
- uprzednio uzyskana dobra kontrola uległa pogorszeniu mimo zażywania leków, bez przyczyny stwierdzonej w wywiadach;
- wystąpiły objawy wskazujące na NT wtórne.

4.1.5. Zaprzestanie leczenia nadciśnienia tętniczego

Zaprzestanie farmakoterapii NT można rozważyć w następujących sytuacjach:

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

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

4.2. Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne NT polega na wdrożeniu takich zmian stylu życia, które istotnie obniżają wartości CT u osób z NT, zwiększają skuteczność farmakoterapii hipotensyjnej oraz mogą redukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiegać rozwojowi NT u pacjentów obciążonych rodzinnie. Ze względu na niedostateczne stosowanie się chorych do zaleceń zmian stylu życia ich rekomendowanie nie powinno opóźniać jednak rozpoczęcia farmakoterapii u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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

Utrzymanie lub zmniejszenie w przypadku nadwagi lub otyłości dobowej kaloryczności pokarmów
Zwiększenie spożycia warzyw i innych pokarmów pochodzenia roślinnego (4–5 porcji, 300–400 g/d.), bogatych w potas, np. pomidory (300 g/d.)*
Unikanie pokarmów o dużej zawartości tłuszczów zwierzęcych (nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol)
Zastąpienie tłustych pokarmów zwierzęcych rybami, owocami, jarzynami i innymi produktami zawierającymi nienasycone kwasy tłuszczowe

*Rekomendacja nie dotyczy chorych z niewydolnością nerek lub zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii

Do zmian stylu życia spełniających te kryteria zalicza się: normalizację masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety ze zmniejszeniem spożycia tłuszczów (zwłaszcza nasyconych) i zwiększeniem spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

4.2.1. Normalizacja masy ciała i zalecenia dietetyczne

Nadmierna masa ciała ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ — nadwaga i $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ — otyłość) zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, a zmniejszenie masy ciała, zwłaszcza otyłości typu brzuszego, powoduje nie tylko obniżenie CT, lecz również ogranicza dyslipidemię i insulinooporność. Metaanaliza wskazuje, że redukcja masy ciała o 5 kg wiąże się z obniżeniem CT o 4,4/3,6 mm Hg, a efekt hipotensyjny zmniejszenia masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z wagą zbliżoną do prawidłowej. Zmniejszenie masy ciała może również korzystnie wpłynąć na skuteczność terapii hipotensyjnej.

Redukcja nadmiernej masy ciała (optymalne BMI nieco poniżej 25 kg/m^2) powinna być osiągnięta przede wszystkim poprzez zmniejszenie kaloryczności i modyfikację składu diety (tab. XIII).

Dostępne dowody z badań, głównie o charakterze obserwacyjnym, nie wskazują na większe ryzyko rozwoju NT lub wyższe wartości CT u osób regularnie pijących kawę. Należy natomiast unikać spożywania tak zwanych napojów energetyzujących, produktów spożywczych zawierających lukrecję oraz zawierających duże ilości fruktozy (tj. syrop glukozowo-fruktozowy).

4.2.2. Spożycie soli kuchennej

Udowodniono związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy spożyciem soli a wartościami CT. Nad-

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

Należy ograniczyć spożycie soli kuchennej ze zwyczajowych 9–12 g NaCl do < 5 g NaCl (2 g Na)/d.
W tym celu zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie używania soli w trakcie przygotowywania posiłków w domu i dosalania potraw • spożywanie posiłków z naturalnych, świeżych składników • unikanie produktów konserwowanych związkami sodu

mierne spożycie soli może przyczynić się do oporności w leczeniu NT.

U pacjentów z NT ograniczenie spożycia soli o 4,4 g/dobę powoduje spadek CT średnio o 5,4/2,8 mm Hg. **Dieta chorych na NT nie powinna zawierać więcej niż 5 g soli kuchennej/dobę** (≤ 2 g sodu) (tab. XIV). Efekt hipotensyjny ograniczenia spożycia sodu dotyczy osób tak zwanych sodowrażliwych i jest większy u osób rasy czarnej, osób starszych, otyłych, pacjentów z cukrzycą, zespołem metabolicznym i PChN. Ograniczenie soli umożliwia także redukcję liczby i dawek leków hipotensyjnych. Co więcej, w badaniu *Trials of Hypertension Prevention* (TOHP) obniżenie spożycia soli wiązało się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

4.2.3. Spożycie alkoholu

Zależność między spożywaniem alkoholu a wartościami CT i ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter liniowy. Zwiększone spożycie alkoholu sprzyja częstszemu występowaniu udarów, a równocześnie osłabia działanie leków hipotensyjnych.

Zalecenie ograniczenia spożycia alkoholu (tab. XV) powinno obejmować także unikanie upijania się i wyznaczeniu dni w tygodniu całkowicie wolnych od alkoholu.

4.2.4. Palenie papierosów

Palenie papierosów jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju nowotworów. Wypalenie każdego papierosa wywołuje istotny wzrost CT 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, szczególnie u pacjentów z NT, u których zmniejsza skuteczność leków hipotensyjnych. Zwalczanie nałogu palenia stanowi istotny element obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na NT (tab. XVI). Podczas każdej wizyty należy ustalać, czy pacjent pali tytoń.

Tabela XV. Zalecenia dotyczące alkoholu u chorych na nadciśnienie tętnicze

Należy ograniczyć spożycie alkoholu: <ul style="list-style-type: none"> • u mężczyzn do 20–30 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 140 g na tydzień (np. 2 kieliszki wina 5 ×/tydzień) • u kobiet do 10–20 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 80 g na tydzień (np. 1 kieliszek wina 5 ×/tydzień) Uwaga: 10 g czystego etanolu zawiera się w 250 ml piwa, 125 ml wina i 25 g wódki
Należy bezwzględnie unikać upijania się
Należy wyznaczyć dni w tygodniu wolne od alkoholu

Tabela XVI. 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: <ul style="list-style-type: none"> • substytucji nikotyną • leczenia bupropionem • leczenia cytyzyną • leczenia warenikliną
W razie niepowodzeń kierowanie do poradni leczenia uzależnień
Zapobieganie zwiększeniu masy ciała

4.2.5. Aktywność fizyczna

Regularna aktywność fizyczna, w zależności od rodzaju, obniża CT o 2–11 mm Hg. U pacjentów z NT największy efekt hipotensyjny zaobserwowano przy ćwiczeniach wytrzymałościowych. Regularna aktywność fizyczna, nawet o umiarkowanej intensywności, pomaga również zredukować nadwagę, poprawić ogólną wydolność ustroju i zmniejszyć śmiertelność oraz ryzyko sercowo-naczyniowe. Pacjentom z NT należy zalecać co najmniej 30 minut umiarkowanie intensywnego dynamicznego wysiłku aerobowego (np. bieganie, marsz, jazda na rowerze, pływanie) przez 5–7 dni w tygodniu ze stopniowym zwiększaniem czasu aktywności do 300 minut na tydzień. Ćwiczenia oporowe (rozwój siły mięśniowej z małą komponentą ruchową) mogą być uzupełnieniem aktywności fizycznej 2–3 razy na tydzień. Podstawowe zalecenia dotyczące zwiększania aktywności fizycznej zestawiono w tabeli XVII.

Brak istotnych zmian i nowości w zakresie zalecanych zmian stylu życia nie osłabia ich znaczenia. Nadal są to pierwsze, obowiązkowe zalecenia u pacjentów z NT, tym ważniejsze, im młodszy

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

Systematyczne wykonywanie wysiłku o umiarkowanej intensywności przez 30 min, 5–7 dni w tygodniu
Stopniowe zwiększanie czasu ćwiczeń fizycznych, do co najmniej 300 min/tydzień
Wykonywanie ćwiczeń wytrzymałościowych aerobowych (chodzenie, bieganie, pływanie) uzupełnionych ćwiczeniami oporowymi (np. przysiady), dostosowanych do wieku, współistniejących schorzeń i preferencji pacjenta
Unikanie dużych wysiłków izometrycznych (dźwiganie dużych ciężarów)
U pacjentów z chorobą serca może okazać się konieczne wykonanie wysiłkowego EKG i rehabilitacja pod nadzorem fizjoterapeuty

jest pacjent i im więcej występuje u niego metabolicznych czynników ryzyka. Zauważalna jest tendencja do stopniowego wydłużania zalecanej aktywności fizycznej do 300 minut na tydzień.

4.3. Leczenie farmakologiczne

W dużych badaniach klinicznych wykazano, że skuteczna kontrola docelowego CT jest najistotniejszym warunkiem osiągnięcia podstawowego celu leczenia NT, czyli zmniejszenia śmiertelności i częstości incydentów sercowo-naczyniowych. U większości pacjentów z NT, obok zmian stylu życia, konieczne jest zastosowanie w tym celu leczenia farmakologicznego. Wytyczne ESC/ESH od lat, w tym także w aktualnym dokumencie z 2018 roku, wskazują, że w świetle wielu metaanaliz korzyści stosowania podstawowych leków hipotensyjnych są porównywalne w zakresie redukcji śmiertelności i sumarycznego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, co wynika z podobnej siły ich działania hipotensyjnego. Z tego względu w ograniczonym stopniu zasygnalizowano w nich indywidualizację terapii hipotensyjnej, czyli szczególne wskazania i przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków. W opinii autorów wytycznych PTNT świadomy wybór leków z określonych grup może dodatkowo zoptymalizować leczenie NT, jeżeli będzie on uwzględniał: 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 (tab. XXI). W związku z tym utrzymano stanowisko przyjęte w poprzednich wytycznych PTNT, zgodnie z którym opublikowane wyniki niektórych dużych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących NT, a także przesłanki patofizjolo-

giczne i różnice farmakologiczne, sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych grup, podgrup i preparatów w grupach leków hipotensyjnych, zarówno podstawowych, jak i pozostałych, w określonych sytuacjach klinicznych, co zasygnalizowano w omówieniu poszczególnych grup leków, sytuacji szczególnych w NT oraz w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej (tab. XXII). Te różnice między wytycznymi w podejściu do wyboru leków hipotensyjnych rzutują także na wybór preparatów złożonych rekomendowanych przez wytyczne PTNT 2019.

4.3.1. Podstawowe grupy leków

Przegląd literatury naukowej wskazuje, że mimo wielu prób w XXI wieku nie udało się wprowadzić żadnej nowej grupy leków hipotensyjnych mogących poprawić skuteczność kontroli CT przy jednoczesnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Najnowszą grupą leków — po wprowadzonych przed laty inhibitorach reniny — są leki będące kombinacją sartanów i inhibitorów neutralnej edopeptydazy (walsartan/sakubitryl). Nadal jednak są one zarejestrowane jedynie w niewydolności serca. Choć korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w znaczącym stopniu zależą od obniżenia CT *per se*, to grupy leków hipotensyjnych dzieli się na podstawowe i inne, niemające tego statusu. Kryterium podziału stanowi istnienie lub brak dużych badań klinicznych potwierdzających istotne korzyści w zakresie redukcji śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych leków z danej grupy u pacjentów z NT. Wytyczne PTNT 2019 — zgodnie z zaleceniami ESC/ESH 2018 — w niepowikłanym NT, a także w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem NT w ciąży, w I i II rzucie rekomendują terapię hipotensyjną z zastosowaniem 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 pomiędzy lekami w obrębie grup z pewnymi modyfikacjami utrzymano wskazanie preferowania podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej (tab. XVIII).

Tabela XVIII. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego

5 głównych grup leków hipotensyjnych
<ul style="list-style-type: none"> o udowodnionym wpływie na rokowanie zalecane w terapii skojarzonej i dostępne w preparatach złożonych (SPC) stosowane w monoterapii w określonych sytuacjach
Diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)
β-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne)
Antagoniści wapnia [preferowane pochodne dihydropirydynowe (dhp)]
Inhibitory konwertazy angiotensyny
Leki blokujące receptor AT₁ (sartany)

W Zaleceniach PTNT 2019 utrzymano te same pięć podstawowych grup leków od lat posiadających ten status w Europie. Utrzymano przy tym także ustanowioną jeszcze w Zaleceniach PTNT 2011 zasadę preferowania w obrębie trzech z tych grup (diuretyków tiazydowych, β -adrenolityków i antagonistów wapnia) pewnych podgrup — diuretyków tiazydopodobnych, β -adrenolityków wazodylatacyjnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia (dhp). Zmianą w stosunku do poprzednich zaleceń jest dodanie do preferowanych β -adrenolityków wybitnie kardioselektywnych β -blokerów, o czym szerzej w komentarzu dotyczącym leków tej grupy.

Dawniej podstawowe grupy leków nazywano preparatami I rzutu, co ma nieco mniejsze znaczenie w dobie nowych algorytmów leczenia NT opartych na lekach złożonych, choć zawarte w dokumencie preferencje powinny być brane pod uwagę przy wyborze SPC. Preferencje te dotyczą natomiast na pewno monoterapii w określonych sytuacjach klinicznych.

4.3.1.1. Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne

Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne mają szczególne zastosowanie u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid), w izolowanym NT skurczowym i po przebytym udarze. Często stosuje się je w terapii skojarzonej NT, w tym w preparatach złożonych dwu- i trójlekowych, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą objawową niewydolnością serca. Leki te stanowią także niezbędny składnik terapii trójlekowej u wymagających tego pacjentów.

Podtrzymane zostało stanowisko z wytycznych PTNT 2015, preferujące wśród grupy diuretyków

preparaty tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon). Mimo braku niemożliwych już do przeprowadzenia badań *head-to-head* diuretyki tiazydopodobne w stosunku do klasycznych diuretyków tiazydowych mają znacznie więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS), w stosowanych obecnie mniejszych dawkach, nienasilających zaburzeń metabolicznych, co przekłada się na ich przewagę, w tym względnie w niektórych metaanalizach. Ponadto diuretyki tiazydopodobne dają silniejszy i dłuższy efekt hipotensyjny oraz mają korzystniejszy profil metaboliczny, a przydatność w monoterapii dotyczy jedynie indapamidu. Dodatkowym argumentem są ostatnie doniesienia wskazujące na nieco zwiększone ryzyko nowotworów skóry (za wyjątkiem czerniaka) podczas długotrwałego stosowania hydrochlorotiazydu, chociaż nie wiadomo, czy efekt ten nie dotyczy również innych diuretyków tiazydowych. 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 zaburzeń metabolicznych (dyslipidemia i zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy), elektrolitowych (hipokaliemia i hiperurykemia, a także hiponatremia i hiperkalcemia) oraz konieczność monitorowania odpowiadających im parametrów laboratoryjnych w trakcie przewlekłej terapii diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi, ze względu na zależność pomiędzy odległymi korzyściami stosowania tych leków a występowaniem wymienionych zaburzeń. Preparaty złożone dwu- i trójskładnikowe zawierające diuretyk tiazydopodobny dostępne są w Polsce jedynie w połączeniu z ACE-I (perindopril + indapamid \pm amlodipina), co jest istotne zarówno przy wyborze terapii hipotensyjnej u pacjentów z NT i powikłaniami sercowymi, jak i w razie konieczności intensyfikacji leczenia. Jednocześnie warto podkreślić, że preparaty złożone z hydrochlorotiazydem dostępne są w Polsce np. w kombinacji z β -adrenolitykiem wazodylatacyjnym (nebiwolol + hydrochlorotiazyd), co w świetle najnowszych danych mogłoby skutkować ich polecaniem na przykład u kobiet z NT i współistniejącą osteoporozą.

To już historia. Pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych diuretyków tiazydowych w terapii hipotensyjnej napłynęły 10 lat temu ze Stanów Zjednoczonych, a więc z kraju, w którym zalecenia JNC 7 rekomendowały rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u pacjentów

z niepowikłanym NT zawsze od tej grupy leków. Stanowisko to zostało złagodzone w zaleceniach JNC 8, a w wytycznych ACC/AHA 2017 całkowicie się z tego poglądu wycofano. W odniesieniu do hydrochlorotiazylu podnoszono brak dowodów z dużych badań klinicznych dotyczących nadciśnienia wskazujących na jego skuteczność w małych dawkach w prewencji sercowo-naczyniowej (Kaplan, Messerli), krótszy od diuretyków tiazydopodobnych czas działania (Chalmers) i niską skuteczność hipotensyjną (Messerli). Po ukazaniu się metaanalizy Messerliego dotyczącej tego ostatniego zagadnienia eksperci uznali, że przesłanki są na tyle silne, by rekomendować diuretyki tiazydopodobne jako leki preferowane wśród leków moczopędnych. W praktyce, w warunkach polskich, oznacza to sugestię rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od indapamidu w razie wskazań do diuretyku tiazydowego. Indapamid zaistniał w wielu udanych wielośrodkowych badaniach klinicznych. Konsekwencją tego jest wskazanie dodatkowo indapamidu jako diuretyku z wyboru w przypadku pacjentów po 80. rż. (lek I wyboru — badanie HYVET), u pacjentów z przebyłym udarem mózgu (lek I wyboru — badanie PATS, PROGRESS) i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą (lek I wyboru w terapii skojarzonej — badanie ADVANCE), co znalazło odzwierciedlenie w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Kwestia preferowania diuretyków tiazydopodobnych ma mniejsze znaczenie w NT niepowikłanym w przypadku terapii SPC z sartanem, ponieważ leki złożone sartan + diuretyk tiazydopodobny nie są dostępne.

4.3.1.2. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne

Wskazaniem do stosowania β -adrenolityków jest NT u chorych z tachykardią lub przyspieszoną częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów, u chorych z NT i współistniejącą niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebyłym zawale mięśnia sercowego, także w przypadku towarzyszącej im POChP.

W innych sytuacjach klinicznych β -adrenolityki nie są uwzględniane w algorytmie terapii hipotensyjnej jako leki I rzutu z uwagi na mniejszą skuteczność klasycznych β -adrenolityków kardioselektywnych (atenolol) w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia, szczególnie w prewencji udaru mózgu, a także w regresji przerostu mięśnia lewej ko-

mory serca, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków na ciśnienie centralne w aorcie.

Ze względu na wprowadzenie podwyższonej częstości rytmu serca (> 80 u/min) jako czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz dostępność bisoprololu w przydatnych preparatach złożonych zmodyfikowane zostało stanowisko z poprzednich zaleceń PTNT i preferowane są obecnie dwie podgrupy β 1-adrenolityków — wazodylatacyjne i klasyczne wysoce kardioselektywne.

Preferowanym lekiem wśród β -adrenolityków u chorych z NT niepowikłanym u osób młodych do 40. rż., chorych z NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością serca u osób starszych, u pacjentów z NT i zaburzeniami potencji lub z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi jest wysoce kardioselektywny β 1-adrenolityk o właściwościach wazodylatacyjnych — nebiwolol. Uzasadnione wydaje się również stosowanie tego β -adrenolityku jako prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową. Szczególna pozycja w ostatnich latach nebiwololu znalazła odzwierciedlenie w tekście wytycznych europejskich ESH/ESC z 2018 roku, które wskazują na korzystniejsze działanie nebiwololu na ciśnienie centralne z uwagi na odmienne właściwości hemodynamiczne (mniejsze działanie chronotropowe ujemne i dodatkowy efekt wazodylatacyjny wynikający z pobudzenia receptorów β 3). Zwraca uwagę duża dopuszczalna dawka nebiwololu (w zaleceniach AHA/ACC 2017 do 40 mg) oraz pojawienie się w Polsce preparatów o dawce 10 mg. Drugi z wazodylatacyjnych β -adrenolityków, niekardioselektywny karwedilol, znajduje zastosowanie raczej w NT powikłanym niewydolnością serca.

Klasyczne wysoce kardioselektywne β 1-adrenolityki, szczególnie bisoprolol, znajdują preferencyjne zastosowanie w grupie pacjentów z NT z przyspieszoną czynnością akcji serca (> 80 u/min), NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca i/lub niewydolnością serca, NT z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca oraz w przypadku terapii hipotensyjnej skojarzonej z zastosowaniem preparatu złożonego. W tych przypadkach, ze względu na konieczność osiągnięcia pożądanego redukcji częstości akcji serca, klasyczne β -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, czyli: bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu mogą wykazywać większą przydatność niż β 1-adrenolityki wazodylatacyjne.

W Zaleceniach PTNT 2019 wprowadzono istotne uzupełnienie w kwestii wyboru β -adrenolityku. Obok dotychczas preferowanych prepara-

tów wazodylatacyjnych (w praktyce nebiwololu) dodano preparaty klasyczne, wybitnie kardioselektywne (w praktyce bisoprolol). Wprowadzone w poprzednim dokumencie PTNT zalecenie preferowania w terapii hipotensyjnej β -adrenolityków wazodylatacyjnych (karwedilol, nebiwolol) wśród leków tej grupy wzbudziło pewne dyskusje w gronie ekspertów. Powodem był fakt, że argumenty przemawiające za takim postępowaniem opierają się na przesłankach patofizjologicznych i farmakologicznych w połączeniu z pewnymi obserwacjami w dużych badaniach klinicznych i metaanalizach, ale nie stanowią klasycznego EBM. Tym bardziej warto je poznać. Faktem jest, że wysokość ciśnienia centralnego w aortalnej, oddziałującego bezpośrednio na narządy docelowe, ma istotniejszy wpływ na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe, a klasyczne β -blokery obniżają je mniej efektywnie niż inne grupy leków hipotensyjnych. To prawdopodobnie było przyczyną „porażki” atenololu w porównaniu z amlodipiną w badaniu ASCOT, na co wskazują wyniki badania CAFE opartego na subpopulacji badania ASCOT, w którym atenolol „generował” wyższy wskaźnik wzmocnienia, decydujący o wysokości ciśnienia centralnego. Wyższym ciśnieniem centralnym można również tłumaczyć mniejszą efektywność klasycznych β -adrenolityków w redukcji ryzyka udaru mózgu. Pod względem hemodynamicznym przyczyną mniejszej efektywności klasycznych β -adrenolityków w obniżaniu ciśnienia centralnego może być zwolnienie czynności serca i brak efektu wazodylatacyjnego, a nawet tendencja do wazokonstrykcji naczyniowej (blokada receptora β_2). Pod względem klinicznym argumenty te zostały wzmocnione przez wyniki metaanalizy Bangalore, w której zwolnienie czynności serca pod wpływem terapii klasycznymi β -adrenolitykami u pacjentów z NT (lecz nie u tych z niewydolnością serca i/lub chorobą niedokrwienną serca), wykazane w dużych badaniach klinicznych, wiązało się z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wazodylatacyjne leki β -adrenolityczne w mniejszym stopniu zwalniają czynność serca i nie prowadzą do wazokonstrykcji naczyniowej, co wyjaśnia ich bardziej korzystny wpływ na ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia. Większość ekspertów uznała, że te argumenty są na tyle istotne, by nadal rekomendować β -adrenolityki wazodylatacyjne w razie wskazań do zastosowania leku z tej grupy w monoterapii hipotensyjnej, co ma miejsce u pacjentów młodych. W obecnych zaleceniach preferencję tę ograniczono do pa-

cjentów z wolniejszą czynnością serca, a podwyższona czynność powyżej 80 u/min skłania do zastosowania klasycznego β -adrenolityku wybitnie kardioselektywnego. Również u pacjentów z NT i powikłaniami sercowymi kwestia wpływu β -adrenolityku na ciśnienie centralne została uznana za mniej istotną od wpływu na zwolnienie czynności serca, jako istotniejszego czynnika ryzyka powikłań sercowych w przypadku uszkodzonego mięśnia sercowego, co przemawia za wyborem typowego β -adrenolityku wybitnie kardioselektywnego (bisoprolol).

W rozdziale dotyczącym β -adrenolityków Zalecenia PTNT 2019 precyzyjnie wymieniają sytuacje kliniczne pacjentów z NT skłaniające do wyboru bisoprololu albo nebiwololu. Obok znanych argumentów farmakodynamicznych i klinicznych, znaczenie przy wyborze jednego z tych leków mają również kwestie farmakotechnologiczne — dostępność w preparatach złożonych i dostępność wyższych dawek leków. Bisoprolol występuje w połączeniach SPC z amlodipiną i, co istotne u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, z perindoprilem. Warto zaznaczyć, że oba dostępne połączenia bisoprololu to SPC z lekami wazodylatacyjnymi, zwłaszcza połączenie z perindoprilem zapewniające z jednej strony istotną redukcję HR dzięki kardioselektywnemu bisoprololowi i korzystny efekt naczyniorozszerzający uzyskiwany przez ACE-I. Natomiast nebiwolol występuje w SPC z hydrochlorotiazidem. Jest to połączenie, które ewentualnie można zastosować w przypadku towarzyszącej niewydolności serca. Mniejsze działanie chronotropowo ujemne nebiwololu w dawce podstawowej, będące zaletą w niepowikłanym NT, a niepożądane w przypadku towarzyszących NT powikłań sercowych, spowodowało, że jest on dostępny obecnie w dawce 10 mg. Warto przypomnieć, że w badaniu SENIORS większe dawki nebiwololu były dobrze tolerowane.

4.3.1.3. Antagoniści wapnia

Większość dużych badań klinicznych (ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH) dokumentujących korzystny wpływ antagonistów wapnia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oparta jest na pochodnych dihydropirydynowych, które również w praktyce klinicznej stosowane są znacznie częściej. Z tych względów podtrzymane zostało stanowisko z wytycznych PTNT 2015 o preferowaniu podgrupy pochodnych dihydropirydynowych w terapii hipotensyjnej. Inotropowo ujemne działanie pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem)

może być szkodliwe u pacjentów z niewydolnością serca lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także u chorych z izolowanym NT skurczowym (Syst-Eur), u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, a także u chorych z NT i towarzyszącą POChP lub astmą oskrzelową. Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym leki te są przydatne w terapii skojarzonej z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. 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 mózgu. Jednocześnie leki tej grupy są według metaanaliz mniej skuteczne w prewencji nowych przypadków 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 podczas przyjmowania tego leku preparatami alternatywnymi są — także długodziałające, a lepiej tolerowane — lerkaniidipina i lacidipina. W nowszych doniesieniach podnosi się dodatkowe działania plejotropowe nowych pochodnych dihydropirydyny, na przykład działanie nefroprotektoryjne lerkaniidipiny, nietypowe dla innych dhp antagonistów wapnia, a nawet ich dodatkowe działanie na kanały wapniowe typu T. Jednocześnie pojawiają się prace o większym potencjale leków starszych (amlodipina) w zakresie prewencji demencji. Zarówno amlodipina, jak i lerkaniidipina są dostępne w preparatach złożonych z lekami blokującymi układ RAA.

Zwrócenie uwagi na podgrupę dihydropirydynowych antagonistów wapnia ma charakter bardziej praktyczny. W większości udanych, dużych badań klinicznych z antagonistami wapnia oceniano amlodipinę. Lek ten wykazywał w nich dużą skuteczność hipotensyjną. Amlodipina jest również składową bardzo wielu preparatów złożonych, w których zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia. Fakt ten nabrał decydującego znaczenia w Zaleceniach PTNT 2019 wraz z nowym algorytmem leczenia NT, ponieważ połączenia amlodipiny z lekami blokującymi układ RAA należą do najczęściej stosowanych w I rzucie. Natomiast rozpoczynanie terapii niepowikłanego NT od niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest w zasadzie prak-

tykowane. Nowością Zaleceń PTNT 2015 było wskazanie alternatywy dla amlodipiny w postaci lacidipiny i lerkaniidipiny, które w trudnym do wyjaśnienia mechanizmie (zapobieganie degranulacji mastocytów, odmienny w porównaniu z amlodipiną wpływ na naczynia przed- i zawłościkowe) rzadziej dają typowe dla tej podgrupy leków obrzęki kostek. Warto podkreślić, że redukcję częstości obrzęków można uzyskać przy stosowaniu amlodipiny w połączeniu z lekiem blokującym układ RAA, zwłaszcza ACE-I. W Zaleceniach PTNT 2019 po raz pierwszy zwrócono uwagę na nefroprotektoryjne działania lerkaniidipiny wśród tej podgrupy leków (badania DIAL, Red LEVEL, ZAFRA), co znalazło wyraz w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej u pacjentów z towarzyszącą nefropatią.

4.3.1.4. *Leki blokujące układ renina–angiotensyna: inhibitory konwertazy angiotensyny i leki blokujące receptor AT₁ (sartany)*

Leki z grupy ACE-I lub sartanów stanowią niezbędną składową terapii hipotensyjnej I rzutu w podstawowym algorytmie leczenia. Obie grupy leków blokujących układ renina–angiotensyna (RA) posiadają również najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych u pacjentów z NT.

Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACE-I w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy.

Wytyczne ESC/ESH 2018 nie komentują różnic między ACE-I a sartanami w zakresie prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, mimo że od czasu poprzedniej wersji wytycznych europejskich ukazały się trzy ważne metaanalizy dotyczące odmiennych populacji: pacjentów z NT, pacjentów z NT i/lub chorobą niedokrwienną serca i pacjentów z cukrzycą, zgodnie wskazujące na przewagę ACE-I nad sartanami. Pierwsza z metaanaliz sugeruje szczególną pozycję perindoprilu wśród ACE-I, zwłaszcza przy wykorzystaniu terapii skojarzonej i leków złożonych, rekomendowanych przez dokument ESC/ESH 2018. Biorąc pod uwagę spójne wyniki tych metaanaliz, w obecnej wersji zaleceń PTNT 2019 w zmodyfikowanej formie utrzymano stanowisko z poprzedniej wersji dokumentu PTNT, wskazujące, że u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, ACE-I powinny być preferowane względem sartanów (przy zachowaniu wskazań dla telmisartanu). Stanowisko to ujęto w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej, ponieważ zgodnie z wytycznymi towarzystw kardiologicznych

ACE-I są grupą leków preferowanych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca i z podwyższonymi wartościami CT. W NT bez powikłań kardiologicznych pozycję ACE-I i sartanów uznano natomiast za równoważną, co jest zgodne z wytycznymi europejskimi.

Zasadę tę przyjęto mimo ukazania się przed rokiem metaanalizy sugerującej równoważną w stosunku do ACE-I zdolność sartanów do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego przy lepszej tolerancji tych ostatnich. Wynika to z faktu, że w metaanalizie tej uwzględniono jedynie badania *head-to-head*, a wykluczono z niej badania z placebo i zdefiniowaną terapią skojarzoną, co sprawiło, że w praktyce jest ona oparta na jedynym dużym badaniu ONTARGET bezpośrednio porównującym wpływ ramiprilu i telmisartanu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w którym nie wykazano różnic między tymi lekami.

Warto zauważyć, że w badaniu SMILE-4 zofenopril, zawierający w swojej budowie grupę sulfhydrylową (SH), okazał się skuteczniejszy od ramiprilu, komparatora z badania ONTARGET. W kolejnych analizach badań SMILE wykazano również jego skuteczność w porównaniu z niektórymi innymi ACE-I u pacjentów z dysfunkcją pozawałową lewej komory serca, szczególnie tych z NT.

Inhibitory ACE mają także silne umocowanie w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym (jedynie SPC — perindopril + indapamid) wynikające z badań klinicznych obejmujących chorych na NT i cukrzycę (ADVANCE) oraz u pacjentów po przebytym udarze mózgu (PROGRESS). Ponadto tylko preparaty tej grupy leków blokujących układ RA (perindopril) występują w lekach złożonych z preferowaną grupą diuretyków tiazydopodobnych.

Leki blokujące receptor AT_1 (sartany) z kolei są preferowane u chorych z NT i uszkodzeniami narządowymi, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy) i po przebytym udarze mózgu — niektóre metaanalizy sugerują, że skuteczniej zapobiegają one udarowi mózgu niż zawałowi serca. Sartany są również grupą leków najrzadziej powodującą objawy niepożądane, a co się z tym wiąże — są najrzadziej odstawiane przez pacjentów. Z tego powodu u pacjentów z powikłaniami sercowymi zaleca się je jako alternatywę w przypadku nietolerancji ACE-I.

Rozdział ten jest stosunkowo krótki, lecz dyskusja dotycząca pozycji dwóch grup leków blokujących układ RAA: inhibitorów konwertazy an-

giotensyny (ACE-I) i sartanów w gronie autorów Zaleceń PTNT 2019 była szczególnie istotna. Do trzech metaanaliz wyraźnie wskazujących na przewagę ACE-I nad sartanami, znanych przed ukazaniem się poprzedniej wersji zaleceń, doszła kolejna — metaanaliza Messerliego, sugerująca odmienne wnioski. Podstawowe ograniczenie metaanalizy VanVark z 2012 r. [przewaga ACE-I oparta jest na badaniach z perindopilem (ADVANCE, ASCOT, HYVET), w których często stosowano zdefiniowane leczenie skojarzone tym lekiem z indapamidem lub amlodipiną] wydaje się być przewagą przy obecnie obowiązującym algorytmie leczenia NT z zastosowaniem w pierwszym kroku zdefiniowanych połączeń leków hipotensyjnych. Ponadto, kolejna metaanaliza Savarese z 2013 r., która w porównaniu obu grup leków nie uwzględniała tych badań, ponownie wykazała większe korzyści stosowania ACE-I w zakresie redukcji ryzyka incydentów wieńcowych, niewydolności serca i zgonów. Prawidłowość tych obserwacji została jeszcze wzmocniona przez analogiczne wyniki metaanalizy Chenga z 2014 r., dotyczącej porównania tych samych grup leków u pacjentów z cukrzycą, która z uwagi na to zawierała jeszcze inny zestaw badań klinicznych. Z kolei metaanaliza Messerliego została uznana za kontrowersyjną z przyczyn opisanych w tym rozdziale Zaleceń. Z tych względów utrzymano stanowisko z Zaleceń PTNT 2015 wskazujące, że ACE-I powinny być preferowane u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, a różnica ta nie jest tak istotna u pacjentów bez takich powikłań, czyli przy niskim/umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym. Sartany odgrywają istotną rolę w leczeniu NT niepowikłanego, a także przy towarzyszącej chorobie nerek, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc czy w prewencji udaru mózgu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków zawierających sartan w tych wskazaniach są powszechnie uznane i niekwestionowane, co podkreślono w Zaleceniach PTNT z 2019.

Zarówno ACE-I, jak i sartany posiadają najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych u pacjentów z NT.

Drugi istotny trend w Zaleceniach PTNT 2019 polega na jeszcze wyraźniejszym zakwestionowaniu efektu klasy wśród leków blokujących układ RAA ze wzmocnieniem pozycji perindoprilu (wspomniane już metaanalizy, badania oraz szerokie portfolio SPC opartych na tej molekuły) i zofenoprilu (przewaga nad ramipilem w bada-

Tabela XIX. Inne grupy leków przydatne w III–V rzucie w terapii nadciśnienia tętniczego i w sytuacjach szczególnych

Diuretyki pętlowe
Antagoniści aldosteronu
α -adrenolityki
Centralne sympatykolytyki
Agoniści receptorów imidazolowych
Obwodowe sympatykolytyki

niu SMILE-4) kosztem tego ostatniego leku. Obie te kwestie znalazły odzwierciedlenie w tabeli XXII dotyczącej preferowania leków ze względu na wskazania dodatkowe, co omówiono dalej.

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 NT opornym, na ogół jako leków III–V rzutu (tab. XIX). Podobnie jak w przypadku podstawowych grup leków istnieją różnice w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i występowania działań niepożądanych określonych preparatów w obrębie innych grup leków hipotensyjnych w określonych sytuacjach klinicznych. Szczególnie dotyczy to: torasemidu wśród diuretyków pętlowych (korzystniejsza farmakokinetyka, potencjalne dodatkowe działania plejotropowe), α -metyldopy wśród sympatykolytyków (bezpieczeństwo w NT w ciąży) oraz spironolaktonu (większa skuteczność) i eplerenonu (mniejsze objawy niepożądane) wśród antagonistów aldosteronu. Trzeba jednak wspomnieć, że charakterystyka produktu leczniczego eplerenonu w Polsce nie zawiera wskazania do leczenia niepowikłanego NT. U pacjentów z towarzyszącym łagodnym przerostem gruczołu krokowego NT wymagające terapii jedno- lub dwulekowej skłania do zastosowania uroselektywnej tamsulosyny, a NT oporne czasami wymaga zastosowania działającej hipotensyjnie doksazosyny z grupy α -adrenolityków.

Rozdział i rycinę dotyczące innych leków hipotensyjnych po raz pierwszy wprowadzono w Zaleceniach PTNT 2015 ze względu na fakt,

że NT 2. i 3. stopnia jest często odporne i coraz częściej wymaga terapii wielolekowej, szczególnie w chwili, gdy znacznemu osłabieniu uległa pozycja denerwacji tętnic nerkowych. Oczywiście leki te są wykorzystywane dopiero w III–V rzucie. Praktycznie jedynym indywidualnym wskazaniem do stosowania w I rzucie preparatu spoza pięciu podstawowych grup jest NT w ciąży, lekiem preferowanym jest wówczas α -metyldopa.

Warto natomiast zwrócić uwagę na wzrastającą rolę określonych preparatów nietiazydowych leków moczopędnych w szczególnych wskazaniach w NT. Wśród antagonistów aldosteronu dotyczy to spironolaktonu w opornym NT i eplerenonu w przypadku NT z towarzyszącą niewydolnością serca, a także torasemidu wśród diuretyków pętlowych w przypadku NT z towarzyszącą niewydolnością nerek i u chorych z opornym NT. Szerzej na ten temat w komentarzu dotyczącym opornego NT.

4.4. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej

Dotychczasowe algorytmy farmakoterapii NT zalecane w wytycznych europejskich i amerykańskich, a za nimi w wytycznych PTNT, zakładały możliwość rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego od jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa lub lek złożony) z grup podstawowych, a następnie terapię stopniowaną z możliwością zamiany leku, zwiększania liczby lub dawek leku/leków. Decyzja o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej/leku złożonego była uzależniona od stopnia NT oraz wymaganego spadku CT koniecznego do osiągnięcia docelowego CT (PTNT) i/ lub ryzyka sercowo-naczyniowego (ESC/ESH). Takie podejście, jak wykazują badania epidemiologiczne, w praktyce w Polsce pozwoliło uzyskać kontrolę ciśnienia u około 25% pacjentów z NT, a wśród osób deklarujących chęć leczenia — u około 40%. Istnieje więc potrzeba zmiany podejścia do zasad farmakoterapii hipotensyjnej, którą zasygnalizowano w konsensusie ekspertów PTNT w 2017 roku. Zalecenia ESC/ESH 2018 przyjęły całkowicie nowy algorytm leczenia NT, zakładający rozpoczęcie terapii u znakomitej większości pacjentów od leku złożonego (SPC, *single pill combination*) dwuskładnikowego i w drugim kroku intensyfikację poprzez włączenie SPC trójskładnikowego. Rozpoczęcie leczenia od monoterapii zarezerwowano dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji. Algorytm ten (ryc. 1) odzwierciedla podstawowe zmiany w strategii farmakoterapii hipotensyjnej: powszechne zastosowanie od początku terapii skojarzonej w postaci SPC, mimo braku odpowiednich zapisów rejestracyjnych dla większości SPC, i uprosz-

czenie intensyfikacji terapii z szybkim przejściem do terapii trójlekowej w SPC. Sygnalizuje on również, że taka strategia, uzupełniona spironolaktonem, może zapewnić kontrolę CT u większości pacjentów. Praktyczne algorytmy oparte na tej strategii, lecz z pewnymi modyfikacjami dotyczącymi intensyfikacji terapii i szerszymi wskazaniami do monoterapii u pacjentów w wieku podeszłym, w podziale na specyfikę różnych grup wiekowych pacjentów, przedstawiono w zaleceniach PTNT 2019 na rycinach 2, 6 i 7.

Nowy algorytm farmakoterapii hipotensyjnej to druga, obok nowych wartości docelowego CT, najistotniejsza zmiana przyjęta w Zaleceniach PTNT 2019 wprost z zaleceń europejskich. Kryteria wdrożenia monoterapii lub terapii skojarzonej przedstawione w strategii rozpoczęcia i intensyfikacji terapii hipotensyjnej na rycinie 1 uległy diametralnym zmianom. Algorytm zakłada rozpoczęcie leczenia u większości pacjentów od SPC dwuskładnikowego (bloker układu RAA + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub dhp antagonistą wapnia), w następnym kroku zaleca SPC trójskładnikowe (wszystkich trzech wymienionych leków), a w razie nieosiągnięcia docelowego CT — dodanie spironolaktonu. Algorytm zawiera relatywnie rzadkie wyjątki, gdy można rozważyć monoterapię i okoliczności szczególne, wymagające zastosowania β -adrenolityku w I rzucie. Zwraca uwagę radykalne uproszczenie terapii i uzasadnione podniesienie rangi spironolaktonu, który znalazł się, wskazany z nazwy, w głównym schemacie terapii. Pierwotnie uznałem ten algorytm za nazbyt intensyfikujący leczenie niezależnie od wieku pacjenta i niedający możliwości odstępstw w różnych sytuacjach klinicznych. Nie zamieściłem go w pierwotnej propozycji Zaleceń PTNT 2019, przedstawiając w zamian trzy schematy w różnych grupach wiekowych. Na skutek propozycji wielu ekspertów, m.in. z zespołu warszawskiego prof. A. Januszewicza i prof. A. Prejbisza oraz zespołu gdańskiego — prof. K. Narkiewicza, zamieszczono go jako symbol zmian w strategii terapii hipotensyjnej z odpowiednim wyjaśnieniem, które mogą Państwo przeczytać powyżej. Obok tej ryciny, zatytułowanej „Podstawowa strategia terapii hipotensyjnej”, pojawiły się jednak trzy inne, bardziej rozbudowane w zakresie możliwości intensyfikacji terapii i dostosowane do wieku pacjenta.

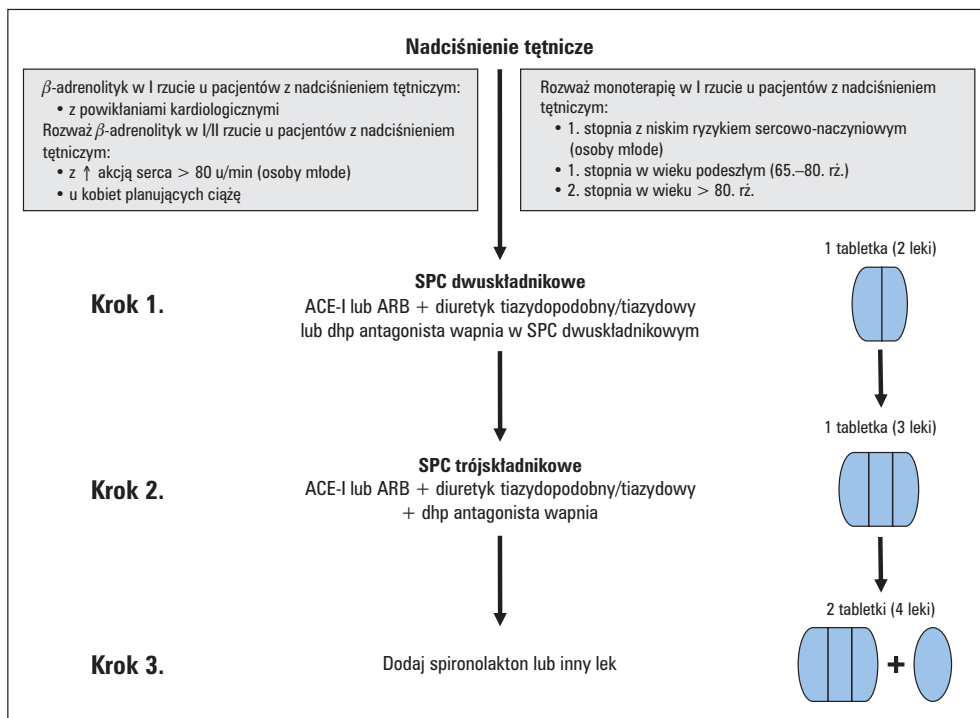
Warto przypomnieć, że we wrześniu 2017 r., a więc ponad pół roku przed ogłoszeniem wytycznych ESC/ESH 2018, w czasopiśmie „Arterial Hypertension” ukazał się konsensus ekspertów

PTNT dotyczący zastosowania SPC w terapii hipotensyjnej, w którym przedstawiono algorytm uwzględniający konieczność włączenia do leczenia SPC w I rzucie u większości pacjentów, niezależnie od stopnia NT (Arterial Hypertension 2017; 21(3): 105–115).

Podstawowa różnica w trzech algorytmach farmakoterapii hipotensyjnej w różnych grupach wiekowych przedstawiona w Zaleceniach PTNT 2019 w stosunku do algorytmu z wytycznych europejskich polega na wprowadzeniu możliwości alternatywnej intensyfikacji terapii w drugim kroku poprzez zwiększenie dawki jednego lub obu leków w SPC dwuskładnikowym, pozostawiając zastosowanie SPC trójskładnikowego jako kolejny krok. Wydaje się, że w wielu przypadkach będzie to bliższe praktyce klinicznej, szczególnie przy założeniu, że w ciągu trzech miesięcy należy osiągnąć pierwszy cel terapeutyczny, czyli wartość CT poniżej 140/90 mm Hg.

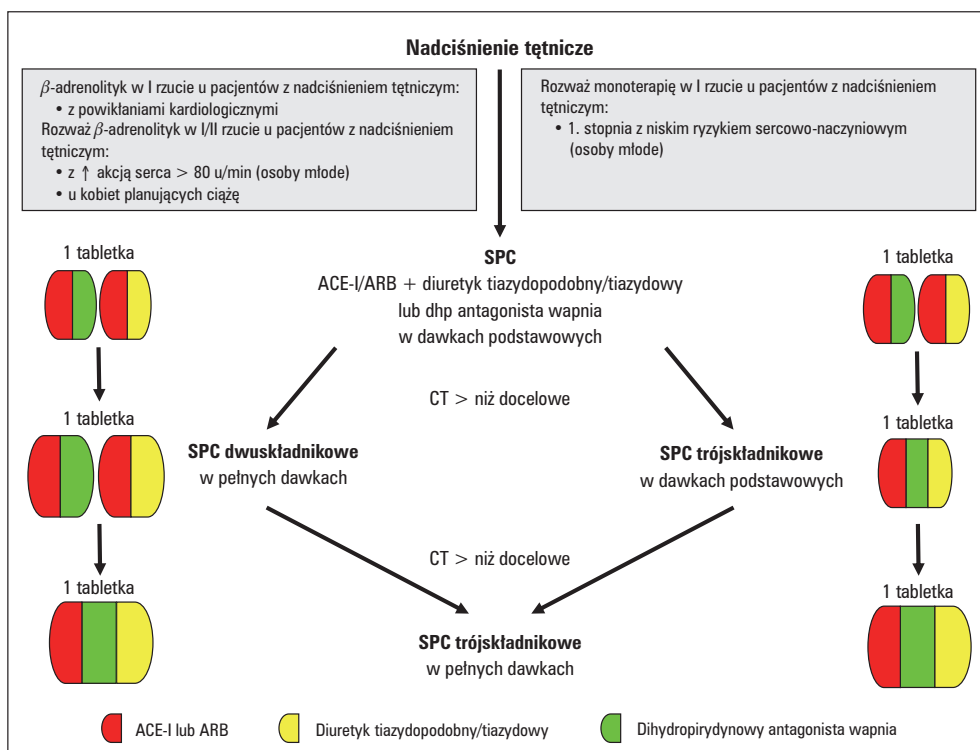
4.4.1. Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem złożonych leków hipotensyjnych

Obserwacje z dużych badań klinicznych wskazują, że u około 60% pacjentów z NT dobrą kontrolę CT można uzyskać za pomocą dwóch leków hipotensyjnych w zwiększających się dawkach, a u kolejnych 20% uzyskuje się docelowe CT za pomocą trzech leków hipotensyjnych, pod warunkiem dobrego i długotrwałego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. Z tego powodu według nowego algorytmu leczenie hipotensyjne u większości pacjentów w wieku poniżej 65. rż. rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC — ACE-I lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym w dawkach podstawowych. W razie nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego można (krok drugi) zwiększyć dawkę składowych wybranego SPC do pełnej lub zastosować SPC trójskładnikowe w dawkach podstawowych. Dalsza intensyfikacja (krok trzeci) terapii polega na zwiększeniu dawek składowych wybranego SPC trójskładnikowego do pełnych (maksymalnych) (ryc. 2). Szybkość zmian i sposób zwiększania dawek zależy od wyjściowego CT i uzyskanej siły działania hipotensyjnego, tak by osiągnąć pierwszy cel terapeutyczny (CT < 140/90 mm Hg) w ciągu 3 miesięcy. W kolejnych miesiącach zaleca się dalszą, szybką intensyfikację leczenia, jeżeli nie uzyskano wartości CT poniżej 130/80 mm Hg. W przypadku osiągnięcia SCT po-



Rycina 1. Podstawowa strategia farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem z uszkodzeniami narządowymi, po przebytych udarze mózgu, z cukrzycą lub chorobą tętnic obwodowych według wytycznych ESC/ESH 2018

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin-receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny II; SPC (*single pill combination*) — lek złożony



Rycina 2. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin-receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny II; CT — ciśnienie tętnicze; SPC (*single pill combination*) — lek złożony

niżej 120 mm Hg dopuszcza się możliwość redukcji dawki jednej ze składowych SPC.

Ze względu na znaczne podniesienie rangi leków złożonych w aktualnych zaleceniach AHA/ACC 2017, ESH/ESC 2018 i prezentowanych PTNT 2019 rola różnych grup oraz poszczególnych leków uzależniona jest w dużej mierze od dostępności SPC z lekiem z danej grupy.

Do **podstawowych połączeń dwulekowych** wykorzystywanych do rozpoczęcia leczenia pacjentów z niepowikłanym NT, z uszkodzeniami narządowymi, zaburzeniami metabolicznymi lub po przebytym udarze mózgu należą:

- **ACE-I + dhp antagonistą wapnia;**
- **ACE-I + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy;**
- **sartan + diuretyk tiazydowy;**
- **sartan + antagonistą wapnia.**

Są to SPC dobrze tolerowane, skuteczne hipotensyjnie, redukujące ryzyko sercowo-naczyniowe i dostępne w Polsce w postaci preparatów złożonych w dużej rozpiętości dawek.

Zarówno diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy, jak i dhp antagonistą wapnia zwiększają aktywność układu RA, co nasila efekt hipotensyjny leku blokującego układ RA. Ponadto częstość typowych objawów niepożądanych diuretyków (hipokaliemia, efekty metaboliczne) i dhp antagonistów wapnia (obrzęki obwodowe) zmniejsza się przy jednoczesnym stosowaniu leku blokującego układ RA.

W bezpośrednim porównaniu większą redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano w przypadku leczenia skojarzonego ACE-I + antagonistą wapnia niż połączenia ACE-I + diuretyk tiazydowy (ACCOMPLISH). Nie są dostępne SPC w postaci sartan + diuretyk tiazydopodobny, natomiast jedynym dostępnym SPC ACE-I + diuretyk tiazydopodobny jest połączenie perindoprilu z indapamidem.

Z kolei liczne dostępne SPC oparte na sartanie z diuretykiem zawierają w skojarzeniu jedynie hydrochlorotiazyd. W wielu badaniach wykazano skuteczność hipotensyjną i przydatność tych połączeń (LIVE, VALUE).

Podstawowymi połączeniami trójlekowymi, wykorzystywanymi w nowym algorytmie terapii hipotensyjnej i jednocześnie dostępnymi w Polsce w postaci trójlekowego SPC, są:

- **ACE-I + diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia;**
- **ARB + diuretyk tiazydowy + antagonistą wapnia.**

Każde z tych połączeń reprezentowane jest aktualnie przez jedno tylko dostępne w Polsce SPC — perindopril + indapamid + amlodipina oraz walsartan + hydrochlorotiazyd + amlodipina. W przypadku tych połączeń w przeprowadzonych badaniach

wykazano zwiększenie kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Analizy badań z randomizacją wskazują także na korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego pierwszego z wymienionych połączeń.

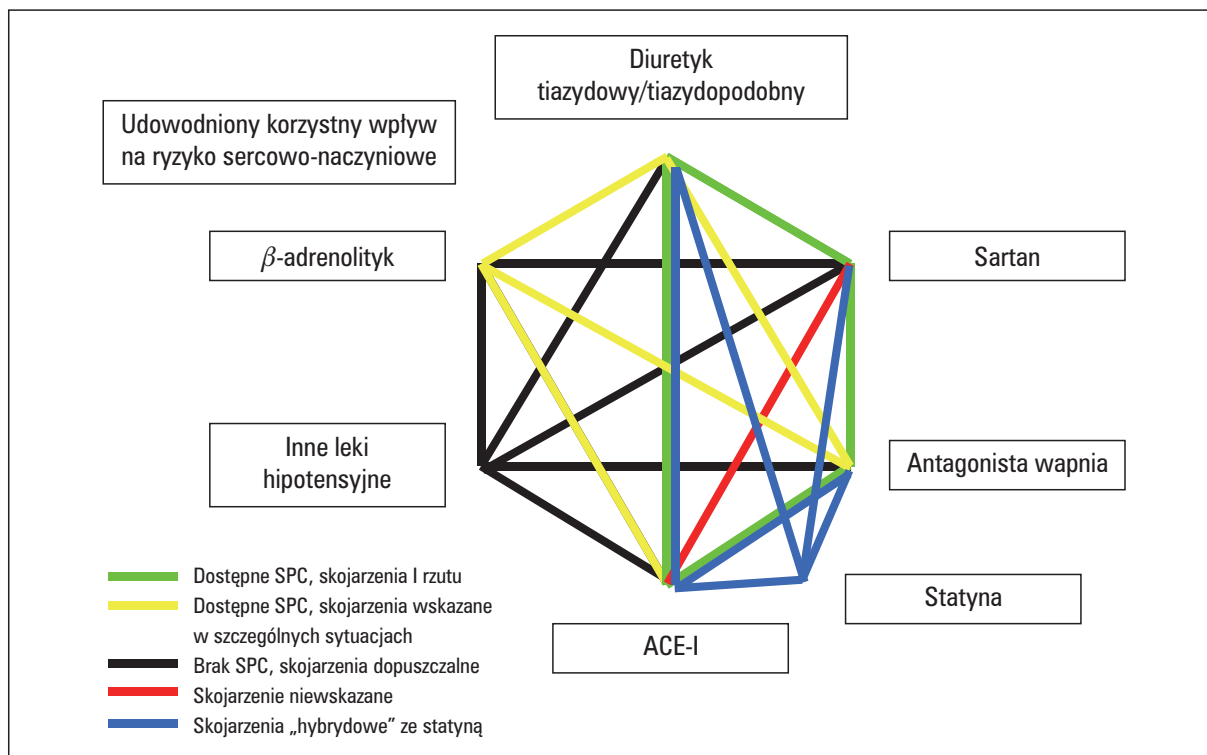
Połączeniami dwulekowymi wykorzystywanymi w sytuacjach szczególnych NT lub w przypadku terapii wielolekowej, dostępnymi w Polsce w postaci SPC, są:

- **dhp antagonistą wapnia + β -adrenolityk;**
- **diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia;**
- **β -adrenolityk + ACE-I;**
- **diuretyk tiazydowy + β -adrenolityk wazodylacyjny.**

Połączenie β -adrenolityk + dhp antagonistą wapnia wykorzystywane jest u osób młodych, szczególnie kobiet w wieku rozrodczym, u których należy unikać leków blokujących układ RAA, połączenie antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny stosuje się u pacjentów w wieku podeszłym i z izolowanym skurczowym NT, a połączenie β -adrenolityk + ACE-I zaleca się w terapii hipotensyjnej pacjentów z NT i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca). Połączenie dwulekowe **β -adrenolityk wazodylacyjny + diuretyk tiazydowy** w aktualnych wytycznych, podobnie jak w zaleceniach ESC/ESH 2018, uznano za przydatne ze względu na dostępne wyniki wielu badań klinicznych dokumentujących jego korzyści *versus* placebo, przeprowadzonych we wczesnym okresie badań EBM. Połączenie to jest jednak wykorzystywane przede wszystkim w NT z niewydolnością serca. Co do zasady należy 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 β -adrenolityku wazodylacyjnego.

Dopełnieniem armamentarium złożonych leków hipotensyjnych są SPC w dawkach substandardowych (mniejszych niż stosowane w monoterapii), wykorzystywane do rozpoczęcia leczenia u pacjentów, u których konieczne jest zachowanie większej ostrożności, na przykład u chorych w podeszłym wieku. Aktualnie w Polsce dostępne są tego typu skojarzenia ACE-I (perindopril) z diuretykiem tiazydopodobnym lub dhp antagonistą wapnia.

Uwaga: Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ leczenie takie może powodować hiperkaliemię. **Niewskazane jest** połączenie dwulekowe **ACE-I + sartan** ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści (ONTARGET),



Rycina 3. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; SPC (*single pill combination*) — lek złożony

a nawet zwiększonym ryzyku (ALTITUDE). Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z β-adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z α-adrenolitykami — hipotonii ortostaticznej. Możliwe połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności, dostępności SPC, w tym tak zwanych SPC hybrydowych (lek hipotensyjny + statyna), podsumowano na rycinie 3.

Tak radykalne rozszerzenie wskazań do stosowania terapii skojarzonej i silna pozycja SPC wynikają z licznych korzyści tej formy terapii, podsumowanych w tabeli XX. Część korzyści stosowania SPC (mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a co się z tym wiąże — lepsza tolerancja, szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia) wynika z zalet leczenia skojarzonego. Należy przypomnieć, że w metaanalizie Walda i wsp. wykazano, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku, co jest istotne w kontekście wniosku z badania VALUE, w którym stwierdzono, że istotnie większą redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się u tych pacjentów, u których osiągnięto kontrolę CT w ciągu pierwszych 6 miesięcy

Tabela XX. Zalety skojarzonej terapii hipotensyjnej i leków złożonych

Silniejszy efekt hipotensyjny
Szybsze i częstsze uzyskanie kontroli CT
Mniejsze dawki poszczególnych leków
Lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych)
Mniejsza liczba tabletek
Wygoda terapii
Niższe koszty
Poprawa przestrzegania zaleceń przez pacjenta
Zmniejszenie inercji terapeutycznej

leczenia. Kolejne korzyści, związane już bezpośrednio z formą SPC, a więc mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na najistotniejszą ich zaletę, a więc poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistence*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia hipotensyjnego (badania STITCH i ACCOMPLISH).

Jednocześnie postulowana wcześniej mniejsza elastyczność dawkowania SPC wynikała z faktu, że wiele preparatów SPC miało jedną postać, a obowiązujący

jeszcze niedawno skrót FDC (*fixed dose combination*) sugerował ściśle określone i niezmiennie dawki składników wchodzących w skład leku złożonego, co przy obecnym wachlarzu różnych potencji tych samych SPC jest informacją nieprawdziwą. Obecnie większość SPC ma od 3 (SPC dwuskładnikowe) do 6 (SPC trójskładnikowe) postaci, co pozwala na swobodną modyfikację leczenia, szczególnie przy obowiązującym założeniu, że zwiększanie dawki leku w razie niedostatecznej kontroli ciśnienia następuje, przy dochodzeniu do docelowego CT, co 2–4 tygodni.

Niezależnie od tego, czy w praktyce klinicznej wykorzystuje się uproszczony, agresywniejszy algorytm ESC/ESH 2018, czy bardziej rozbudowany, ostrożniejszy algorytm PTNT 2019, przyszłość terapii hipotensyjnej należy do SPC. Nasuwa się wniosek wyrażony w bardzo ważnym zdaniu w Zaleceniach PTNT 2019 — *Ze względu na znaczne podniesienie rangi leków złożonych w aktualnych zaleceniach AHA/ACC 2017, ESH/ESC 2018 i prezentowanych PTNT 2019 rola różnych grup oraz poszczególnych leków uzależniona jest w dużej mierze od dostępności SPC z lekiem z danej grupy.*

Ponieważ zdecydowana większość SPC oparta jest na leku blokującym układ RAA, można zauważyć, że przemysł farmaceutyczny lepiej zapewnił dostępność leków SPC pozwalających zrealizować każdy z tych algorytmów, opartych na ACE-I, a konkretnie na jednym z nich — perindoprilu. W obrębie ACE-I lek ten nie ma konkurencji w zakresie dostępności typowych SPC dwu- i trójskładnikowych. Nazywam często ten fenomen na wykładach „ciągiem technologicznym perindoprilu”. Co więcej, jako jedyny lek blokujący układ RAA jest on dostępny w postaci SPC zawierającego diuretyk tiazydopodobny (indapamid) i w postaci SPC nietypowych, a przydatnych w szczególnych sytuacjach — połączenie z β -adrenolitykiem (pacjent kardiologiczny) czy połączenia w dawkach subpodstawowych (pacjent w wieku podeszłym).

W przypadku sartanów nie ma tak wyraźnego lidera, choć aktualnie tylko najpopularniejszy walsartan jest dostępny w postaci SPC trójskładnikowego. Wiadomo jednak, że takie połączenia trójlekowe z olmesartanem i telmisartanem są kwestią najbliższej przyszłości. SPC oparte na sartanie (telmisartan, walsartan lub olmesartan) + antagonistą wapnia (amlodipina) powinny być częściej wykorzystywane ze względu na wysoką skuteczność i bardzo dobrą tolerancję leku u pacjentów z niepowikłanym NT, a także w przypadku towarzyszących uszkodzeń narządowych i/lub

zaburzeń metabolicznych lub chorób pulmonologicznych i w przypadku koniecznej neuroprotekcji naczyniowej (opóźnienie demencji).

Pełny wykaz dostępnych SPC z podziałem na podstawowe, szczególne i hybrydowe został ujęty w omawianym podrozdziale, a w celu dogłębnego zapoznania się z charakterystyką SPC dostępnych w Polsce warto sięgnąć do wspomnianego konsensusu PTNT poświęconego lekom złożonym, opublikowanego w czasopiśmie „Arterial Hypertension” 2017.

Komentarza wymaga jeszcze rycina 3, która od lat obecna była w zaleceniach europejskich i polskich jako „sześciokąt” wskazujący preferowane, dopuszczalne i niewskazane połączenia leków hipotensyjnych. Zniknęła w wytycznych ESC/ESH 2018, natomiast w Zaleceniach PTNT 2019 została istotnie zmodyfikowana. Obecnie jest to „kolorowy diament” uwzględniający w połączeniach lekowych nie tylko ich przydatność farmakologiczną, ale także dostępność SPC z podziałem na podstawowe (I rzutu) i szczególne. Nowością w tych polskich zaleceniach jest ujęcie na omawianej rycinie tak zwanych SPC hybrydowych, czyli połączenia leku/leków hipotensyjnych ze statyną. W tym względzie Zalecenia PTNT 2019 wyprzedziły nawet dostępność SPC ze statyną, co zostanie skomentowane w podrozdziale *Leczenie hipolipemizujące*.

4.4.2. Monoterapia — wskazania

Wskazania do rozpoczęcia terapii od jednego leku hipotensyjnego zostały znacznie ograniczone, ponieważ większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje siłę działania hipotensyjnego mniejszą niż 20/10 mm Hg i efekt hipotensyjny uzyskuje się jedynie u około 50–60% chorych. Z tego powodu **monoterapię można rozważyć** jedynie w określonych przypadkach. Pierwszym jest **NT 1. stopnia u osób z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym**. W praktyce dotyczy to osób młodych z CT 140–150 mm Hg, często z przyspieszoną czynnością serca, które wymagają albo β -adrenolityku wazodylatoryjnego (korzystniejszy wpływ na ciśnienia centralne), albo — w przypadku trudności z normalizacją czynności serca — klasycznego β -adrenolityku kardioselektywnego (silniejsze działanie chronotropowe-ujemne). Drugim przypadkiem jest **NT 1. stopnia u osób w podeszłym wieku, a u osób po 80. rż.** — **NT 2. stopnia**, ze względu na wyższe docelowe CT i większe ryzyko oraz potencjalne konsekwencje hipotonii. U tych pacjentów można rozważyć dhp antagonistę wapnia lub diuretyk tiazydopodobny,

ze wskazaniem na indapamid u pacjentów po 80. rż. Przesłanką patofizjologiczną do takiego wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię, jest fakt, że leki blokujące układ RAA oraz β -adrenolityki są częściej skuteczne u pacjentów młodszych, nie rzadko z tak zwanym nadciśnieniem oporowym, wysokoreninowym i hiperkinetycznym, a diuretyki tiazydopodobne i antagoniści wapnia — u pacjentów starszych z częstszym nadciśnieniem hiperwolemicznym, niskoreninowym. Kolejną przesłanką może być płeć — leków blokujących układ RAA należy unikać u kobiet w wieku rozrodczym, preferując β -adrenolityki lub antagonistów wapnia.

Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia CT, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę CT przez całą dobę i pozwalają na przyjmowanie leku raz na dobę w postaci jednej tabletki.

Zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia CT, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Z tego powodu w razie niedostatecznej skuteczności monoterapii w dawce podstawowej spośród możliwych dalszych kroków za optymalne uznano dodanie drugiego leku z zamianą na odpowiednie SPC.

Zastosowanie monoterapii zostało znacznie ograniczone. W porównaniu jednak z zaleceniami europejskimi w Zaleceniach PTNT 2019 rozszerzono je o pacjentów w wieku podeszłym z NT I. stopnia. Również u pacjentów młodych z NT I. stopnia i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się monoterapię ze wskazaniem na β -adrenolityk — jeżeli czynność serca jest prawidłowa, sugeruje się zastosowanie nebiwololu, jeżeli przekracza 80 u/min — zaleca się włączenie bisoprololu.

Dokument podkreśla znaczenie wyboru leków hipotensyjnych o wysokim wskaźniku T/P w przypadku monoterapii, jednak ich nie wymienia. Praktyka kliniczna i znajomość farmakokinetyki leków hipotensyjnych pozwala jednak w obrębie każdej z pięciu preferowanych grup wyszczególnić leki dające największe szanse na całodobową kontrolę ciśnienia. W warunkach polskich wśród diuretyków tiazydopodobnych jest to indapamid SR, wśród β -adrenolityków — bisoprolol i nebiwolol, wśród dhp antagonistów wapnia — amlodipina, lacidipina i lerkandipina, wśród ACE-I — perindopril, lisinopril i zofenopril, a wśród sartanów — telmisartan i olmesartan.

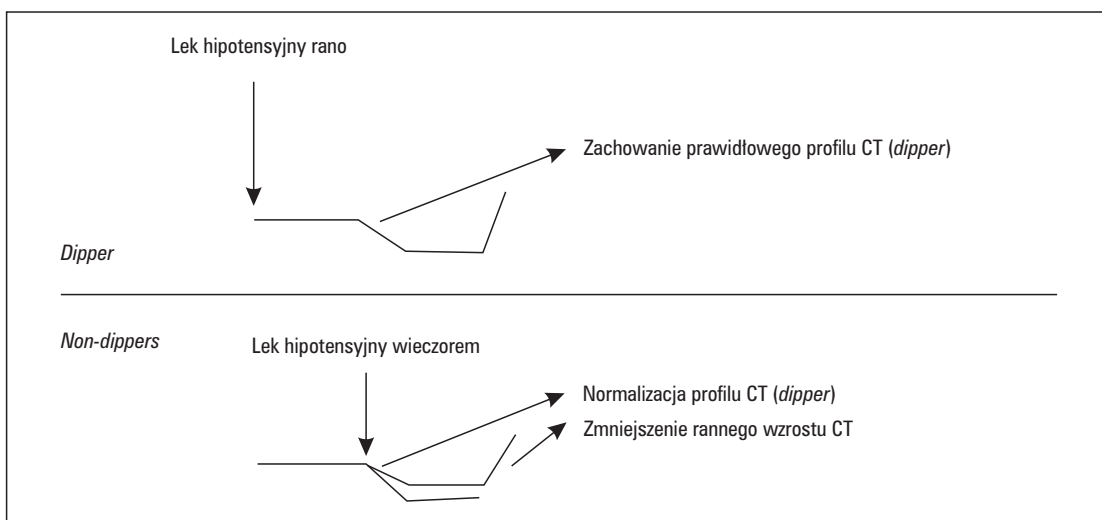
4.4.3. Maskowane nadciśnienie tętnicze i chronoterapia nadciśnienia

Wyniki badań opartych na ABPM wskazują, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe u wielu pacjentów, w tym u pacjentów leczonych hipotensyjnie, jest związane z maskowanym NT. Ta sytuacja najczęściej dotyczy podwyższonych nocnych wartości CT i może wiązać się z brakiem nocnego spadku ciśnienia (*non-dipping*). Wytyczne ESC/ESH 2018 po raz pierwszy podkreśliły konieczność leczenia hipotensyjnego pacjentów z NT maskowanym. Wytyczne PTNT od lat podkreślają, że w tej grupie chorych należy zastosować zasadę chronoterapii. Typowe poranne dawkowanie długodziałających leków hipotensyjnych może nie zapewniać dobrej kontroli CT w godzinach nocnych i nie korygować zaburzonego dobowego profilu ciśnienia. W takich sytuacjach, czyli w przypadku braku nocnego spadku CT i w maskowanym NT nocnym, należy rozważyć modyfikację pory dawkowania leków hipotensyjnych polegającą na wieczornym podaniu leku (ryc. 4). Rozpowszechnienie tej zasady chronoterapii NT, po raz pierwszy zasugerowanej w zaleceniach PTNT 2011, nakazuje podkreślić, że ten sposób dawkowania musi być oparty na analizie ABPM (*non-dipping*) i dotyczy przede wszystkim leków blokujących układ RA. Wieczorne dawkowanie sartanów lub ACE-I (preferowane raczej preparaty krócej działające i/lub przebadane chronoterapeutycznie, np. ramipril, walsartan) wiąże się z poprawą dobowego profilu CT, zmniejszeniem mikroalbuminurii. W dużych badaniach klinicznych (HOPE, Syst-Eur) wykazano, że postępowanie takie jest bezpieczne. Wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane u chorych z jaskrą. W związku z silną tendencją do stosowania preparatów złożonych należy podkreślić, że wymienione leki blokujące układ RA są składową różnych SPC, z których połączenie z dhp antagonistą wapnia może być zastosowane wieczorem, ponieważ amlodipina zapewnia równomierny efekt hipotensyjny w ciągu doby, niezależnie od pory podawania.

Polskie Zalecenia PTNT 2011 były pierwszymi, w których zarekomendowano zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Obecnie takie sugestie znalazły się również w zaleceniach amerykańskich ADA i kanadyjskich CHEP. W tej edycji zaleceń, w związku z dominującą rolą SPC, zdecydowano się podkreślić, że nietypowe SPC (krótkodziałający ramipril lub skuteczny w poprawie profilu dobowego CT walsartan, oba z amlodipiną) mogą mieć zastosowanie w chronoterapii NT.

Chronoterapia nadal ma przeciwników wśród ekspertów ściśle trzymających się zasad EBM. To oczywiście kwestia podejścia do roli wszelkich wytycznych w medycynie i uznania, czy mają one ujmować tylko to, co niemal pewne, czy też wyznaczać trendy w tej dziedzinie nauki. W fi-

zyce cząstka (bozon) Higgsa została przez tego naukowca przewidziana 48 lat wcześniej, zanim została „namierzona” empirycznie. Co nie znaczy, że nie funkcjonowała w nauce, a co dopiero w „sztuce”, za którą słusznie uważa się medycynę. Na szczęście w medycynie postęp jest szybszy.



Rycina 4. Sugerowana pora podawania leków hipotensyjnych w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego (CT)

5. Szczególne grupy chorych

5.1. Indywidualizacja terapii hipotensyjnej

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

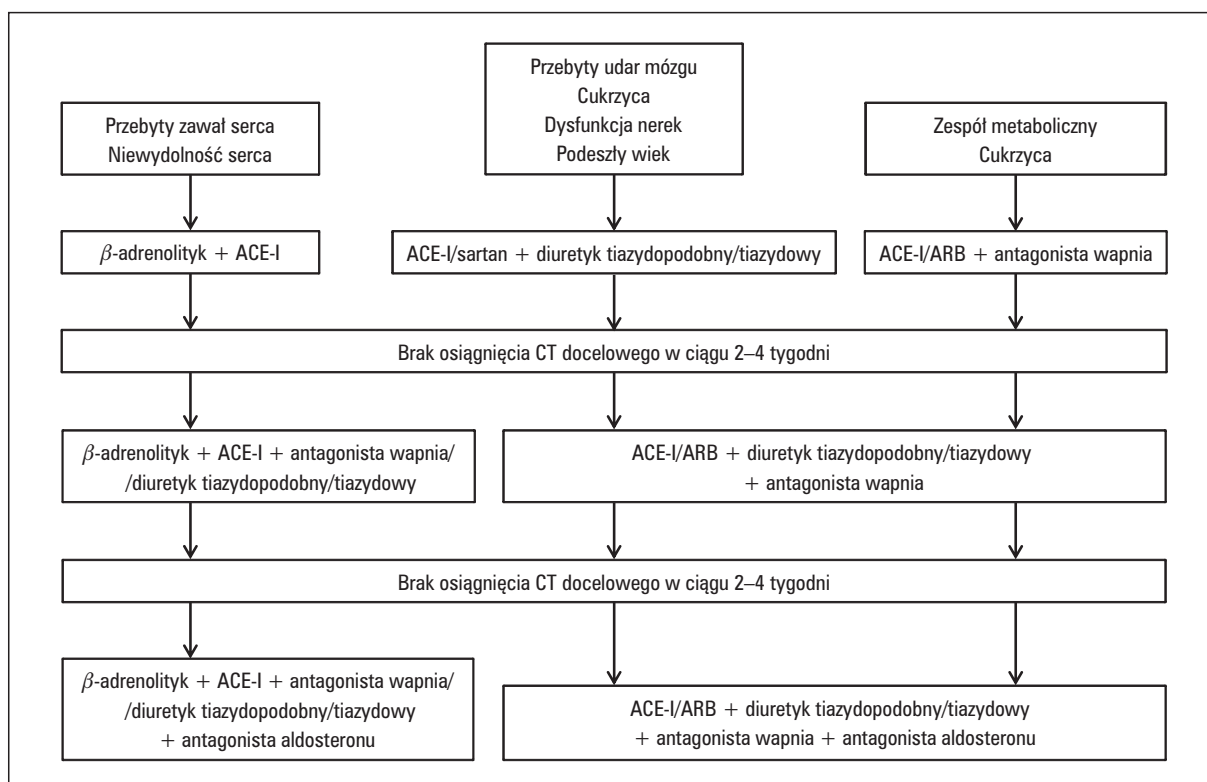
Ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne niektórych leków, udokumentowane w dużych badaniach klinicznych w określonych sytuacjach klinicznych, istotne znaczenie ma wybór terapii I rzutu. Jednocześnie aktualne zalecenia indywidualizacji terapii hipotensyjnej muszą uwzględniać nowy algorytm leczenia, obejmując zastosowanie różnych leków złożonych. Różnorodność dostępnych SPC jest tak duża, że jest to możliwe w przypadku najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zaburzeń metabolicznych w NT (ryc. 5). Indywidualizacja terapii daje także możliwość osiągnięcia dodatkowych korzyści, względnie uniknięcia działań niepo-

Tabela XXI. Zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej

Wybór (unikanie) określonej kombinacji leków (leku) powinien uwzględniać:

- dostępność leków w preparatach złożonych (SPC)
- możliwość inicjacji i intensyfikacji terapii za pomocą SPC
- obecność powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych
- obecność innych współtowarzyszących chorób
- obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uszkodzeń narządowych
- czynniki konstytucjonalne (wiek, płeć, rasa, masa ciała)
- całodobową skuteczność hipotensyjną leków
- profil działań niepożądanych leku
- koszty leku — jednak nigdy kosztem obniżenia skuteczności i tolerancji terapii
- dotychczasowe doświadczenia lekarza oraz pacjenta związane z lekiem/lekami

żądanych w przypadku chorób towarzyszących, co wynika z różnych właściwości farmakologicznych leków hipotensyjnych. Szczególne wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania poszczególnych klas leków przedstawiono w tabelach XXII i XXIII.



Rycina 5. Preferowany wybór leków złożonych/terapii skojarzonej i intensyfikacja terapii hipotensyjnej w zależności od wskazań dodatkowych ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin-receptor blocker) — bloker receptora angiotensyny II; CT — ciśnienie tętnicze

Tabela XXII. 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	dhp CA	ndhp CA	ACE-I	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Choroba niedokrwien- na 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 przedsion- ków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Tętniak aorty		I							
Miażdżycza tętnic kończyn dolnych			I		I				
Przebyty udar	I 5				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II 5		II		I 6	I			
Pacjent z powikłaniami sercowo-naczyniowy- mi i metabolicznymi					I 6	II C 7			
Hiperurykemia/ /Dna moczanowa					I	I			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. rż.	I 8				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/ /białkomocz			II 9	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 ACE-I
 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 — tylko indapamid
 9 — preferowana lerkanidipina
 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 tiazydowe/tiazydopodobne;
 BB — β -adrenolityki;
 dhp CA — dihydropirydynowi antagoniści wapnia;
 ndhp CA — niedihydropirydynowi antagoniści wapnia;
 ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny;
 ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT₁;
 AA — antagoniści aldosteronu;
 DP — diuretyki pętłowe;
 MD — metyldopa

*SPC powinien zawierać dwa leki I wyboru lub lek I wyboru i lek II wyboru za wyjątkiem niewskazanych połączeń ACE-I + ARB i BB + ndhp CA (SPC nie występuje)

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

Grupa leków	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
Diuretyki tiazydowe	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny
		Nietolerancja glukozy
		Hiponatremia < 130 mmol/l
		Ciąża
β -adrenolityki	Asthma 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°	Uporczywe zaparcia (werapamil)
	Niewydolność serca	
	Bradykardia < 50 /min	
ACE-I	Ciąża	
	Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l	
	Obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej nerki	
	Zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej	
	Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach	
ARB	Ciąża	
	Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l	
	Obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej nerki	
Antagoniści aldosteronu	Przewlekła choroba nerek (eGFR < 30 ml/min)	
	Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l	
	Ciąża	

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin-receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny II; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego

Kluczowa tabela XXII dotycząca preferowanych grup leków hipotensyjnych w zależności od wskazań dodatkowych uległa niewielkim modyfikacjom w stosunku do Zaleceń PTNT 2015. Zestaw stanów klinicznych dających podstawy do indywidualizacji terapii nie zmienił się. W przypadku pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi, u których ACE-I są lekami I rzutu, a sartany jedynie zamiennikami w sytuacji nietolerancji ACE-I, zrezygnowano z nazwy „pacjent wysokiego ryzyka”, ponieważ była ona myląca ze statusem pacjenta w skali Framingham, gdy same uszkodzenia narządowe determinują wysokie ryzyko globalne. Zrezygnowano z informacji o korzystnym wpływie losartanu na stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią lub dną, ponieważ ten krótkodziałający sartan jest już *passé*, szczególnie

w świetle nowej roli allopurinolu u chorych z hiperurykemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ostatnią ważną modyfikacją w tej tabeli jest podkreślenie korzyści stosowania lerkanidipiny u pacjentów z mikroalbuminurią, co omówiono w komentarzu do podrozdziału o antagonistach wapnia. W nowych zaleceniach indywidualizacji terapii hipotensyjnej utrzymano wysoką pozycję indapamidu, który został trzykrotnie wymieniony jako preparat preferowany — w przypadku pacjentów po 80. rż., u chorych po przebytych udarach mózgu i u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą — odpowiednio do badań, w których był testowany, opisanych w rozdziale o diuretykach tiazydowych/tiazydopodobnych.

Tabela indywidualizacji terapii hipotensyjnej ma w tych zaleceniach dodatkowe zastosowanie — wskazuje na składowe, jakie powinien zawie-

rać SPC w określonej sytuacji klinicznej (przypis z gwiazdką poniżej tabeli, na który warto zwrócić uwagę).

5.2. Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku

Wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz wskazują, że leczenie hipotensyjne pacjentów w wieku powyżej 65. rż. istotnie zmniejsza liczbę udarów, ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Choć w dostępnych próbach klinicznych dotyczących pacjentów w tej grupie wiekowej kwalifikowano chorych z wyjściowymi wartościami SPB równymi 160 mm Hg lub wyższymi, u których obniżono CT poniżej 150 mm Hg, ale nie więcej niż 140 mm Hg, to osoby w podeszłym wieku stanowiły przeważającą liczbowo grupę w wielu próbach klinicznych, w których potwierdzono korzyści terapii hipotensyjnej niezależnie od stopnia NT przy obniżaniu CT poniżej 140/90 mm Hg. Pomimo faktu, że pacjenci w wieku podeszłym stanowili istotną liczebną grupę w badaniu SPRINT, zastrzeżenia wobec tego badania sprawiają, że w ślad za zaleceniami ESC/ESH 2018 wytyczne PTNT 2019 jako docelowe CT rekomendują wartość poniżej 140/80 mm Hg, jeśli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie. Nie zaleca się wartości SCT mniejszej niż 130 mm Hg.

Choć korzyści terapii hipotensyjnej w wieku podeszłym są porównywalne z osiąganymi w młodszych grupach wiekowych, ze względu na mniejsze zdolności adaptacyjne układu krążenia i ryzyko hipotonii ortostatycznej leczenie należy prowadzić ostrożniej, a do docelowego CT dochodzić wolniej. Ryzyko hipotonii ortostatycznej i zagrożenie upadkami powoduje, że u starszych osób z NT wskazana jest ocena wartości CT po 1. i 3. minucie pionizacji (próba ortostatyczna) w sytuacjach, takich jak:

- rozpoczęcie terapii;
- zmiana leczenia;
- upadek w wywiadzie;
- zawroty głowy lub zasłabnięcia;
- obecność cukrzycy.

Warto również podkreślić, że badanie HYVET nadal pozostaje jedynym badaniem, a nie subanalizą, wykazującym korzyści terapii hipotensyjnej w odniesieniu do specyficznej grupy pacjentów po 80. rż. Z tego powodu w tej grupie pacjentów utrzymano zalecenie, by rozpoczynać leczenie hipotensyjne, jeżeli SCT osiąga wartość 160 mm Hg, dążąc do obniżenia go poniżej 150 mm Hg. Ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia tych osób decyzja o leczeniu powinna być jednak podejmowana in-

dywidualnie, a obniżenie CT w każdym wypadku stopniowe i dokładnie monitorowane przez lekarza. Szczególnie rozważna powinna być decyzja o ewentualnym podjęciu terapii hipotensyjnej u pacjentów z zespołem słabości, częstym u osób po 80. rż.

Podstawowe zasady nefarmakologicznego leczenia NT 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, za leki I rzutu uważa się diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dhp antagonistów wapnia, które w NT 1. stopnia można zastosować w monoterapii. Preferowanym SPC w tej grupie wiekowej w niepowikłanym NT jest skojarzenie diuretyku tiazydopodobnego z dhp antagonistą wapnia, natomiast w przypadku powikłań sercowo-naczyniowych — SPC zawierający ACE-I, a w przypadku przebytego incydentu wieńcowego — lek tej grupy w skojarzeniu z β -adrenolitykiem. Zasady leczenia hipotensyjnego pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono w tabeli XXIV, a zmodyfikowany algorytm terapii hipotensyjnej u pacjentów w wieku 65–80 lat zawarto na rycinie 6.

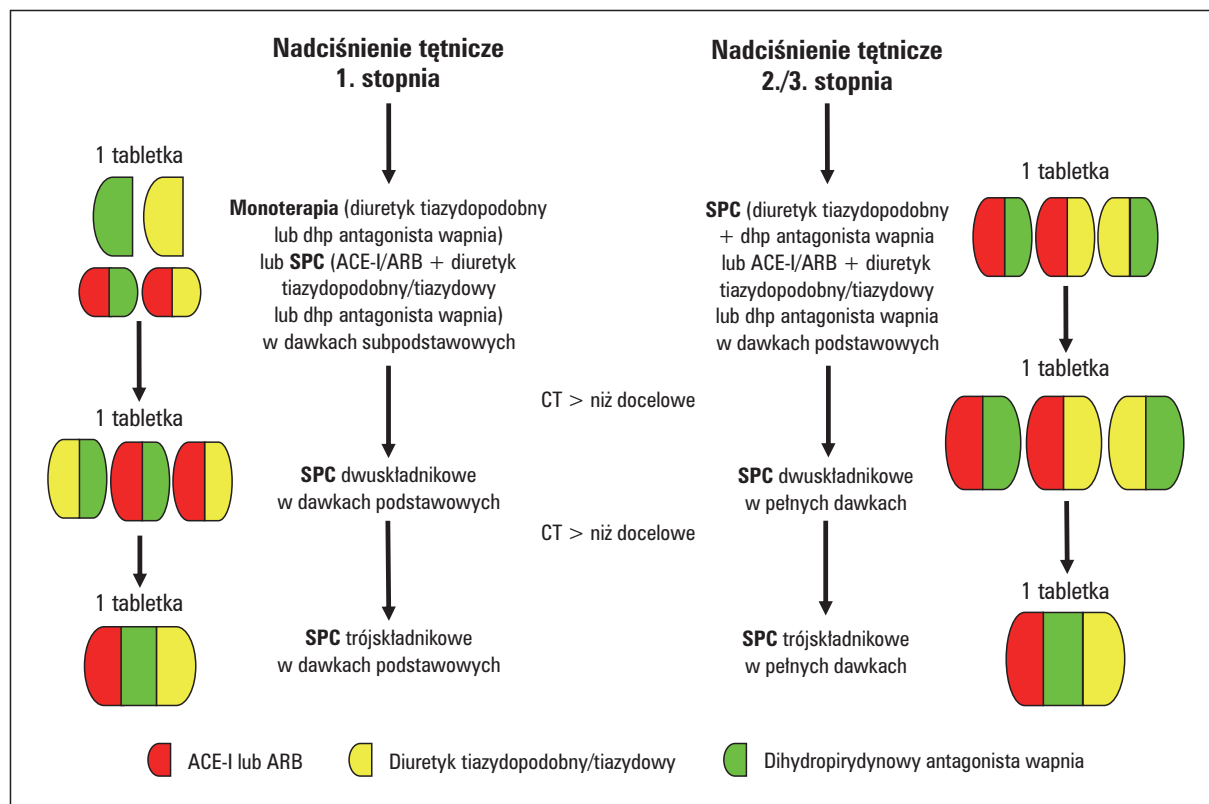
U pacjentów po 80 rż. dostępne wyniki badań (HYVET) wskazują z kolei, że terapię hipotensyjną w NT 2. stopnia powinno się rozpocząć od długodziałającego diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu), z ewentualnym dodaniem ACE-I, a w NT 3. stopnia od skojarzenia tych leków w SPC. Zmodyfikowany algorytm terapii hipotensyjnej u pacjentów w wieku powyżej 80. rż. przedstawiono na rycinie 7.

Algorytm terapii hipotensyjnej u pacjentów w wieku podeszłym ujęto na rycinach 6 i 7, odpowiednio dla pacjentów powyżej 65. i 80. rż. To spora zmiana w stosunku do wytycznych europejskich. Przede wszystkim Zalecenia PTNT 2019 dopuszczają u wszystkich pacjentów w wieku podeszłym monoterapię w pierwszym kroku u chorych z NT 1. stopnia, choć możliwe jest także rozpoczęcie od klasycznego SPC w tak zwanych dawkach subpodstawowych. W praktyce chodzi o połączenia perindoprilu z amlodipiną lub indapamidem dostępne w takich właśnie nietypowych dawkach (odpowiednio 3,5 mg i 2,5 mg perindoprilu). Zalecenia ESC/ESH 2018 sugerują monoterapię tylko u pacjentów poniżej 80. rż. Druga

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

U pacjentów w wieku 65–80 lat, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego, zaleca się włączenie terapii hipotensyjnej na ogólnych zasadach
U pacjentów w wieku 65–80 lat zaleca się docelowe CT < 140/80 mm Hg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia, ale nie niżej niż 130/70 mm Hg
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia zaleca się terapię hipotensyjną z docelowym SCT pomiędzy 150–140 mm Hg, pod warunkiem dobrego stanu fizycznego i psychicznego chorego
U pacjentów osiągających 65. lub 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego niezależnie od osiągniętych docelowych wartości CT
U pacjentów w wieku > 80 lat z nadciśnieniem 1. stopnia nie zaleca się terapii hipotensyjnej
Początkowe dawki leków powinny być mniejsze w wieku podeszłym, a późniejsze intensyfikowanie terapii ostrożniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych (hipotonii). Dopuszcza się monoterapię u pacjentów w wieku 65–80 lat z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia i u pacjentów w wieku > 80. r. z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia
W monoterapii można stosować wszystkie podstawowe klasy leków z pewną preferencją dla dhp antagonistów wapnia i diuretyków tiazydopodobnych. SPC może zawierać leki z obu tych grup lub jeden z nich w skojarzeniu z ACE-I lub sartanem
W izolowanym nadciśnieniu tętniczym skurczowym w wieku podeszłym preferowanymi lekami są diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe i dhp antagoniści wapnia oraz SPC zawierające lek z jednej z tych grup i ACE-I lub sartan
U osób po 80. r. z. preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a w SPC z ACE-I

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze; SPC (single pill combination) — lek złożony

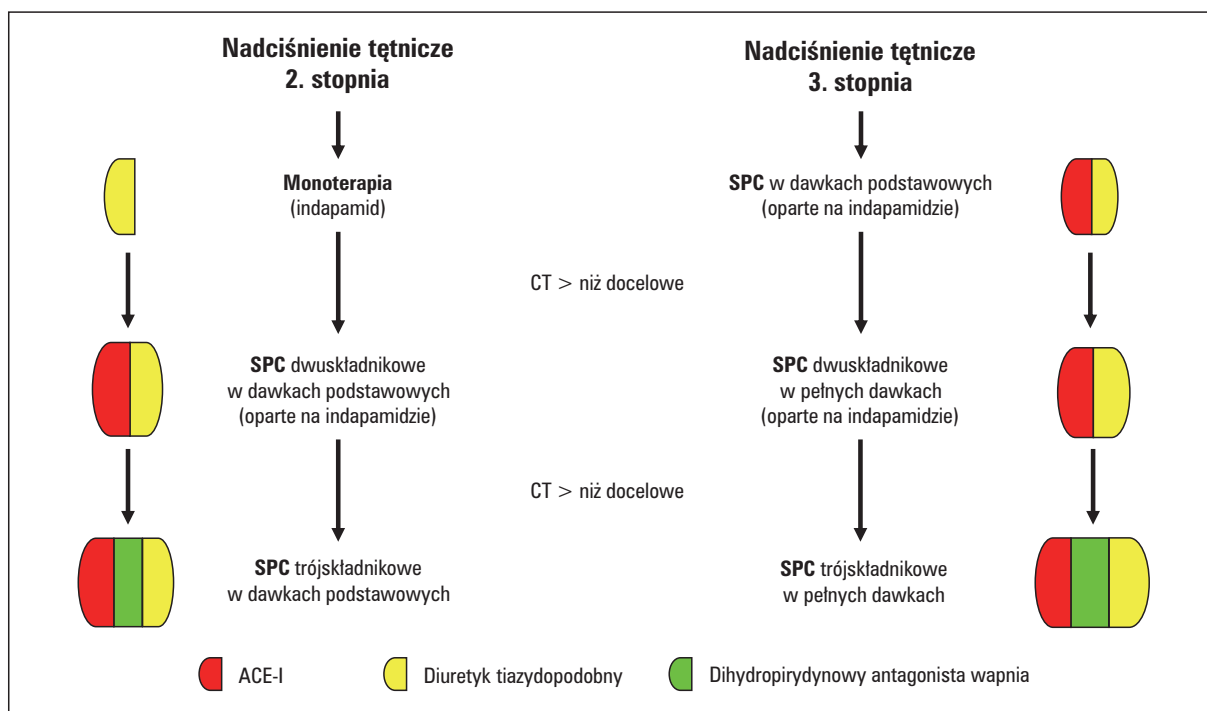


Rycina 6. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65–80 lat

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin-receptor blocker) — bloker receptora angiotensyny II; CT — ciśnienie tętnicze; SPC (single pill combination) — lek złożony

różnica to możliwość rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego, obok klasycznych SPC, od połączenia diuretyku tiazydopodobnego z dhp antagonistą wapnia (w praktyce chodzi o połączenie indapamidu z amlodipiną dostępną w SPC).

Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80. r. z. został, jak łatwo zauważyć, oparty na metodyce badania HYVET, zarówno w zakresie rozpoczęcia terapii, docelowego CT, jak i zaleca-



Rycina 7. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80 lat

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze; SPC (*single pill combination*) — lek złożony

nych leków hipotensyjnych (indapamid + ACE-I + ewentualnie dhp antagonistę wapnia). W tym przypadku dostępność SPC ukierunkowuje wybór preparatu z „ciągu technologicznego perin-doprilu”.

5.3. Izolowane nadciśnienie skurczowe w podeszłym wieku

Izolowane NT skurczowe jest definiowane jako trwale podwyższone SCT (> 140 mm Hg) przy prawidłowych wartościach RCT (< 90 mm Hg). Stanowi ono dominującą postać NT u pacjentów w podeszłym wieku. Patogeneza tej postaci NT jest dobrze określona i wynika ze zmniejszenia elastyczności i podatności aorty i dużych tętnic na skutek postępującego wraz z wiekiem i rozwojem zmian miażdżycowych odkładania wapnia i kolagenu w ścianie dużych tętnic kosztem zawartości elastyny. Tym samym aorta zmniejsza swoją funkcję „buforową” (wzrost SCT) i funkcje „powietrzni” (spadek RCT).

Choć SCT jest podstawowym parametrem determinującym ryzyko sercowo-naczyniowe, to obniżone RCT jest czynnikiem patofizjologicznym determinującym tzw. krzywą J, czyli wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca przy nadmiernym obniżeniu RCT. Ma to swoje implikacje terapeutyczne, sprawiające, że dążenie do obniżenia SCT

jest obarczone ryzykiem nadmiernego obniżenia RCT, co znalazło swój wyraz w rekomendacjach dotyczących docelowego CT w tym typie NT (SCT zgodnie z zaleceniami ogólnymi z uwzględnieniem grup wiekowych, ale RCT nie niżej niż 65 mm Hg). Warto pamiętać, że leki hipotensyjne obniżają proporcjonalnie oba parametry CT i mimo różnic w tym względzie nie wpływają szybko na podatność aorty determinującą wzrost SCT i jednocześnie obniżenie RCT.

W izolowanym NT skurczowym preferuje się leki z grupy diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i dhp antagonistów wapnia z możliwością uzupełnienia lekiem blokującym układ RA. Zalecenie to wynika z trzech badań klinicznych w tej postaci NT (SHEP, Syst-Eur, HYVET).

5.5. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Biorąc pod uwagę odrębności patofizjologiczne, różnice w obrazie klinicznym i postępowaniu, w Stanowisku PTNT, PTK i PTGP podzielono NT w okresie ciąży na dwa stany kliniczne:

- NT przewlekłe — występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się zazwyczaj 6 tygodni i dłużej po porodzie, które można zaklasyfikować jako:
 - NT pierwotne,
 - NT wtórne;

Tabela XXV. Podstawowe zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym, w okresie ciąży i w okresie połogu na podstawie Stanowiska PTNT, PTK i PTGP (część 1)

U kobiet w okresie rozrodczym zaleca się wdrażanie zasad modyfikacji stylu życia, a zwłaszcza zaprzestania palenia, ograniczenia spożycia alkoholu i redukcję masy ciała
U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym należy rozważyć stosowanie β -adrenolityków i/lub antagonistów wapnia
U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym można rozważyć stosowanie diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego
Można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w czasie ciąży — już na etapie jej planowania
U kobiet, u których planowana jest procedura wspomaganego rozrodu, można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w czasie ciąży
Wartości graniczne dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego w ciąży to SCT \geq 140 mm Hg i/lub RCT \geq 90 mm Hg w pomiarze gabinetowym, potwierdzone w pomiarach pozagabinetowych w przeciągu 7 dni w pierwszym trymestrze i maksymalnie w ciągu 2–3 dni w drugim i trzecim trymestrze
U kobiet w ciąży zaleca się utrzymywanie CT w zakresie wartości 110–140/80–85 mm Hg
W przypadku wartości CT \geq 160 mm Hg i/lub \geq 110 mm Hg i/lub objawów mogących wskazywać na rozwój stanu przedzręczawkowego zaleca się skierowanie chorej do szpitala

CT — ciśnienie tętnicze; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela XXVI. Podstawowe zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym, w okresie ciąży i w okresie połogu na podstawie Stanowiska PTNT, PTK i PTGP (część 2)

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży są: metyldopa, labetalol i nifedipina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu
U kobiet w ciąży w przypadku wskazań do stosowania kardioselektywnych β -adrenolityków należy rozważyć zastosowanie metoprololu
Nie zaleca się stosowania w ciąży ACE-I, sartanów, inhibitorów reniny oraz diltiazemu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych)
Nie zaleca się stosowania w terapii hipotensyjnej w ciąży diuretyków i spironolaktonu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych)
Leki zalecane w ciąży do leczenia nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych to: labetalol <i>i.v.</i> , nifedipina <i>p.o.</i> i hydralazyna <i>i.v.</i>
Zalecana szybkość obniżania CT w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych to redukcja średniego CT o nie więcej niż 25% w ciągu minut/godzin
U kobiet karmiących należy rozważyć stosowanie labetalolu lub metoprololu oraz nifedipiny o przedłużonym działaniu (ewentualnie amlodipiny). Należy również rozważyć zamianę metyldopy na inne leki hipotensyjne
U kobiet karmiących nie zaleca się stosowania ACE-I, sartanów i diuretyków
U kobiet z wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedzręczawkowego (np. kobiety z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym lub z nadciśnieniem tętniczym w poprzedniej ciąży) zaleca się stosowanie 100–150 mg kwasu acetylosalicylowego w jednej dawce wieczorem. Konieczne jest rozpoczęcie terapii przed 16. tygodniem ciąży. Przyjmowanie leku należy kontynuować do 36. tygodnia ciąży

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze; *i.v.* (intravenous) — dożylnie, *p.o.* (per os) — doustnie

- NT wywołane ciążą — rozwijające się po 20. tygodniu ciąży i ustępujące zazwyczaj w ciągu 6 tygodni po porodzie, w obrębie którego różnią się:

- NT wywołane ciążą,
- stan przedzręczawkowy.

Stan przedzręczawkowy jest powikłaniem związanym z dysfunkcją łożyska, stąd dotyczy głównie drugiej połowy ciąży i NT indukowanego ciążą, ale może pojawić się również u kobiet z NT uprzednio istniejącym, w którym po 20. tygodniu ciąży następuje wzrost CT i pojawiają się objawy typowe dla niego — należy wówczas rozpoznać **NT przewlekłe z nałożonym stanem przedzręczawkowym**.

W tabelach XXV i XXVI zestawiono zasady postępowania u kobiet z NT w ciąży, które szczegółowo omówiono we wspomnianym Stanowisku PTNT, PTK i PTGP.

Zasady leczenia NT u kobiet w ciąży omówiono bardzo skrótowo ze względu na dostępne bardzo aktualne Stanowisko PTNT, PTK i PTGP (Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2019; 4(2): 43–111).

W tych dniach ukazała się w czasopiśmie „Lancet” randomizowana praca porównująca skuteczność trzech leków pierwszego wyboru w NT w ciąży: metyldopy, labetalolu i nifedipiny retard,

w której potwierdzono skuteczność wszystkich trzech leków, z niewielką przewagą nifedipiny. Należy wyrazić zaniepokojenie, że tylko jeden z tych trzech leków (metyldopa) jest dostępny w Polsce.

5.6. Nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze lub wysokie prawidłowe CT 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 NT. Celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy poprzez niewielkie ograniczenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stosowanie rygorystycznej diety.

Wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii i docelowe CT nie różnią się od zasad ogólnych z uwzględnieniem wieku pacjenta. Nie ma obecnie dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczęcie leczenia u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym CT. Zespół metaboliczny jest obciążony dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Z tego powodu przy wyborze leków hipotensyjnych powinno się uwzględniać ich wpływ na metabolizm glukozy i oceniane w wielu badaniach klinicznych ryzyko rozwoju cukrzycy. Farmakoterapię należy rozpocząć od blokerów układu RAA, które opóźniają rozwój cukrzycy, w skojarzeniu z SPC z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym, ewentualnie w postaci SPC trójlekowego. U pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania klasycznych β -adrenolityków oraz diuretyków tiazydowych. W razie szczególnych 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.

5.7. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę

U chorych na cukrzycę NT występuje częściej niż w populacji ogólnej. Nierzadko u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą stwierdza się maskowane NT, szczególnie NT nocne i nieprawidłowy dobowy rytm ciśnienia typu *non-dipper*. Innym relatywnie częstym zjawiskiem jest hipotonia ortostatyczna spowodowana typową dla cukrzycy neuropatią układu autonomicznego. Z tych powodów u każdego pacjenta

z cukrzycą zaleca się wykonanie ABPM. Pomiarów CT należy dokonywać także w pozycji stojącej w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na hipotonię w czasie intensyfikacji terapii.

Obniżanie CT daje udokumentowane korzyści w zakresie redukcji ryzyka zgonów i wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych (z wyjątkiem neuropatii cukrzycowej) i są one większe i trwalsze niż korzyści wynikające z dobrej kontroli glikemii. U pacjentów z NT i cukrzycą zaleca się typowo rozpoczęcie farmakoterapii w przypadku, gdy CT przekracza 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 CT, choć w przypadku stwierdzonych mikro-/makroalbuminurii zastosowanie leku blokującego układ RAA w dawce substandardowej do podstawowej jest uzasadnione. Za wytycznymi ESC/ESH 2018 przyjęto docelowe CT w cukrzycy zgodne z zasadami ogólnymi z uwzględnieniem wieku pacjenta, przede wszystkim mając na uwadze działanie nefroprotektoryjne, mimo że badanie SPRINT nie uwzględniało pacjentów z cukrzycą, a wcześniejsze zalecenia ESC/ESH 2013 wskazywały, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie docelowego CT poniżej 140/85 mm Hg, co wynikało z analizy RCT w badaniach HOT i UKPDS, a z kolei celowość obniżania SCT poniżej 130 mm Hg u pacjentów z cukrzycą nie znalazła potwierdzenia w badaniach ACCORD i INVEST.

Skuteczna kontrola ciśnienia u pacjentów z cukrzycą jest trudna. Ze względu na udowodnione działanie nefroprotektoryjne leków blokujących układ RAA leki z grupy ACE-I lub sartanów stanowią niezbędny składnik SPC. 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 w pierwszej kolejności należy stosować połączenia inhibitorów RAA z antagonistą wapnia (ACCOMPLISH) lub diuretykiem tiazydopodobnym (ADVANCE). Wyniki badania ADVANCE ON po raz pierwszy pokazały, że terapia hipotensyjna lekiem złożonym (perindopril + indapamid) przynosi korzyści długoterminowe (10 lat) w postaci redukcji zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.

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

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

Zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii u pacjentów z naciśnieniem tętniczym, a w przypadku wysokiego prawidłowego CT — tylko przy obecności białkomoczu
Docelowe CT u pacjentów z cukrzycą wynosi < 130/80 mm Hg z uwzględnieniem odstępstw wynikających z wieku pacjenta
Obecność białkomoczu nie zmienia wartości docelowego CT
W cukrzycy preferowane są leki hamujące układ RAA (ACE-I i sartany) ze względu na silniejsze działanie nefroprotektoryjne
Terapię rozpoczyna się od SPC z lekiem hamującym układ RAA i dihydropirydynowym antagonistą wapnia lub diuretykiem (preferowany tiazydopodobny)
W razie konieczności zastosowania β -adrenolityku (powikłania sercowe) korzystniejszy wydaje się preparat wazodylatacyjny (lepszy profil metaboliczny)
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 leków hamujących układ RAA
U pacjentów z cukrzycą zaleca się zastosowanie statyny
Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z cukrzycą bez przebytych powikłań sercowo-naczyniowych

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze; RAA — renina–angiotensyna–aldosteron

Terapia pacjenta z NT i cukrzycą powinna być szczególnie ukierunkowana na poprawę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów z cukrzycą oznacza to bardzo mocne wskazanie do zastosowania statyny, ale bez kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Podstawowe zasady terapii NT u chorych na cukrzycę przedstawiono w tabeli XXVII.

Należy odnotować rosnącą rolę leków z grupy inhibitorów SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), które u osób z cukrzycą poprawiają rokowanie sercowo-naczyniowe, zmniejszają ryzyko niewydolności serca, wykazano także ich wyraźny efekt hipotensyjny.

5.8. Naciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek

W badaniach obserwacyjnych stwierdzono bezpośrednią korelację pomiędzy wartościami CT a rozwojem przewlekłej choroby nerek (PChN). Ochrona przed dalszą progresją choroby nerek wymaga ścisłej kontroli CT i możliwie największego obniżenia białkomoczu, natomiast wpływ redukcji albuminurii na poprawę ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest pewny. Mimo wielu badań i metaanaliz dotyczących optymalnego docelowego CT w tej grupie pacjentów rozbieżne wnioski z nich wynikające sprawiają, że racjonalne wydaje się przyjęcie docelowych wartości CT na zasadach ogólnych z uwzględnieniem wieku. Obniżenie CT poniżej 120/80 mm Hg w celu opóźnienia albuminurii jest dyskusyjne (ROADMAP), a u pacjentów z NT i towarzyszącą nefropatią z dużym białkomoczem decyzja ta pozostaje w kompetencji nefrologa.

W leczeniu niefarmakologicznym szczególnie istotne jest ograniczenie soli w diecie. Inhibitory ACE i sartany skuteczniej niż leki hipotensyjne z innych

grup zmniejszają białkomocz i opóźniają progresję dysfunkcji nerek, dlatego są wskazane u chorych z umiarkowaną upośledzoną filtracją kłębuszkową i/lub białkomoczem. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, następnie ostrożnie zwiększać do średnich dawek, kontrolując eGFR i kaliemię. W ciągu 4–12 tygodni stosowania tych leków za dopuszczalne należy przyjąć obniżenie eGFR o 10–20% wartości wyjściowej. Inhibitorów ACE lub ARB nie powinno się stosować u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek. Bez nadzoru nefrologa nie zaleca się rozpoczynania terapii tymi lekami u chorych z PChN, gdy eGFR jest niższy niż 30 ml/min/1,73 m².

Osiągnięcie docelowego CT wymaga terapii skojarzonej, jeśli to możliwe z zastosowaniem SPC. 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/1,73 m². U tych chorych należy zalecać pętlowe leki moczopędne. Dawki diuretyków pętlowych powinny ulegać zwiększaniu wraz z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek.

W przypadku zaawansowanej PChN nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z lekiem blokującym układ RA, 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 RA mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu. Te

dwie ostatnie opcje terapeutyczne powinny pozostać w kompetencji nefrologa.

5.9. Nadciśnienie tętnicze u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych

Nadciśnienie tętnicze występuje u większości chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych. U tych pacjentów często stwierdza się brak zmniejszenia CT w nocy lub odwrócony profil dobowy CT. Z tego powodu u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych szczególnie wskazane jest wykonywanie ABPM.

Głównymi przyczynami NT u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych są stosowanie leków immunosupresyjnych o właściwościach hipertensynogennych (glukokortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny: cyklosporyny A i takrolimusu) oraz upośledzenie czynności nerek. Podawanie cyklosporyny A w większym stopniu prowadzi do wzrostu CT niż podawanie takrolimusu. Głównym mechanizmem hipertensynogennego działania inhibitorów kalcyneuryny jest odwracalny skurcz naczyń krwionośnych. Skurcz naczyń szczególnie dotyczy tętniczki doprowadzającej, prowadząc do zmniejszenia GFR i niedokrwienia śródmiąższu nerki. W leczeniu NT można stosować wszystkie modyfikacje stylu życia oraz włączyć preparaty z wszystkich grup leków przeciwnadciśnieniowych. Biorąc pod uwagę mechanizm hipertensynogennego działania inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu NT, należy preferować stosowanie dhp antagonistów kanałów wapniowych, niewpływających na stężenia inhibitorów kalcyneuryny we krwi (nitrendipina, isradipina, lacidipina) lub nieznacznie zwiększających ich stężenia we krwi (amlodipina).

5.10. Nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny czynnik patogenetyczny rozwoju choroby niedokrwiennej serca (przyspieszenie rozwoju miażdżycy, przerost lewej komory serca) odpowiedzialny za 25% całkowitego ryzyka. Obniżenie CT o każde 10 mm Hg zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca o 17%, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowanego leczenia hipotensyjnego.

W przypadku NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca istnieją jednak istotne przesłanki do istnienia krzywej J, czyli wzrostu ryzyka kolejnego incydentu wieńcowego przy obniżeniu CT poniżej pewnej granicy. Dwie analizy sugerują, że SCT powyżej 140 mm Hg i RCT powyżej 80 mm Hg wiążą się ze zwiększonym ryzykiem incydentów wieńcowych, podobnie jak SCT poniżej 120 mm Hg i RCT

poniżej 70 mm Hg. Z tego powodu przyjęto takie same jak w niepowikłanym NT docelowe i niezależne wartości CT.

Choć najistotniejsza dla redukcji ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest optymalna redukcja CT, to u pacjentów z towarzyszącą już chorobą niedokrwinną serca zalecanymi lekami hipotensyjnymi, zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi leczenia choroby niedokrwiennej serca, są ACE-I (preferowane: perindopril — EUROPA, ramipril — HOPE i zofenopril — SMILE 4) oraz β -adrenolityki (preferowane: bisoprolol — kardioselektywność i efektywna redukcja czynności serca oraz nebiwolol — kardioselektywność i generowanie tlenu azotu), szczególnie po przebytych zawale serca. Ponieważ i w tym przypadku zalecenie stosowania SPC w pierwszym kroku jest aktualne, należy podkreślić, że jedynym dostępnym w Polsce SPC zawierającym leki z dwóch preferowanych grup jest połączenie bisoprololu z perindopilem. W przypadku objawów dławicowych zastosowanie znajdują również antagoniści wapnia. Sartany, wśród których preferowany jest telmisartan (ONTARGET), a po przebytych zawale serca także walsartan (VALIANT), stanowią leki II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca z uwagi na wyniki wielu metaanaliz porównujących te dwie grupy leków w zakresie redukcji ryzyka zgonów i incydentów sercowych.

Warto odnotować, że rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego stabilnej choroby wieńcowej mogą ulec istotnym przemianom. Wiąże się to z nowymi faktami dotyczącymi schematów postępowania przeciwplatekowego, nowymi docelowymi wartościami cholesterolu frakcji LDL oraz zmianą terminologii tej choroby na „przewlekłe zespoły wieńcowe” (*chronic coronary syndromes*) zamiast dotychczasowej nazwy „stabilna choroba wieńcowa”. Zmiany te dokonają się w Europie w 2019 roku.

W tej grupie pacjentów szczególne zastosowanie znajdują tak zwane SPC hybrydowe (lek/leki hipotensyjne + statyna) omówione w rozdziale *Leczenie hipolipemizujące*.

5.11. 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, w odróżnieniu od rozwoju niewydolności serca na skutek przebytego incydentu wieńcowego z dysfunkcją skurczową lewej komory i upośledzoną frakcją wyrzutową. Nadciśnienie tętnicze w obu wariantach jest naj-

istotniejszym poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka rozwoju lub nasilenia niewydolności serca, zatem zapobieganie wystąpieniu jej polega na stosowaniu leków hipotensyjnych. Udowodniono korzyści ze stosowania diuretyków, β -adrenolityków, ACE-I, sartanów. Nie zaleca się natomiast leków z grupy antagonistów wapnia.

W zaawansowanej niewydolności serca problem NT zmniejsza się z uwagi na zmniejszenie rzutu serca w przebiegu tej choroby, a wyższe wartości CT mają korzystną wartość rokowniczą.

Wskazania do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i docelowe CT są takie same jak w niepowikłanym NT, ale 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, trandolapril i zofenopril) i antagoniści aldosteronu (preferowany eplerenon). Sartany są lekami II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I (preferowane: kandesartan 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 (preferowany torasemid). Wśród nich torasemid charakteryzuje się większą biodostępnością, lepszym wchłanianiem, dłuższym okresem półtrwania niż furosemid, dodatkowo wykazano także jego efekt przeciwaldosteronowy, co przełożyło się na większe korzyści kliniczne w nierandomizowanym badaniu TORIC.

Rozdziały dotyczące pacjentów z NT i towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca uległy niewielkim zmianom i są zgodne z wytycznymi towarzystw kardiologicznych. W obu przypadkach preferowana jest terapia skojarzona ACE-I i β -adrenolitykiem. Jedyną alternatywą w razie nietolerancji ACE-I są sartany (telmisartan i walsartan). Niewątpliwie w Zaleceniach PTNT 2019 w przypadku towarzyszącej choroby niedokrwiennej serca wzmocniona została pozycja perindoprilu, który ma status preferowanego ACE-I u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca niezależnie od przebytego ostrego incydentu wieńcowego, oraz zofenoprilu — badanie SMILE-4, w którym, jak już wspomniano, lek ten wykazywał większe korzyści niż komparator, dotyczyło to pa-

cjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory serca. Co ciekawe, różnica na korzyść zofenoprilu w tym badaniu dotyczyła szczególnie pacjentów z towarzyszącym NT, co uzasadnia zainteresowanie tym lekiem w Zaleceniach PTNT 2019.

Zgodnie z zaleceniami towarzystw kardiologicznych u chorych z towarzyszącą niewydolnością serca lista preferowanych ACE-I ulega rozszerzeniu o lisinopril (ATLAS) i trandolapril (TRACE).

Wybór ACE-I wskazanych jako preferowane w przypadku powikłań sercowych odzwierciedla zasadę, zgodnie z którą w terapii hipotensyjnej nie stosuje się preparatów krótkodziałających (kaptopril, enalapril), mimo że istnieją badania oceniające te leki w niewydolności i chorobie niedokrwiennej serca.

W rozdziale dotyczącym towarzyszącej niewydolności serca zasugerowano, że lekiem preferowanym wśród diuretyków pętlowych jest torasemid, co znalazło swoje odzwierciedlenie w stanowisku ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK.

Komentarza wymaga zasada stosowania leków uznanych za hipotensyjne u pacjentów z wysokim prawidłowym CT i powikłaniami sercowymi. Choć u takich chorych nie jest wymagana terapia hipotensyjna, to należy zastosować ACE-I i β -adrenolityk ze względu na ich działanie w prewencji sercowo-naczyniowej. Jednak dawkowanie tych leków nie jest nakierowane na dalsze obniżenie CT.

5.12. Nadciśnienie tętnicze powikłane migotaniem przedsionków

Nadciśnienie tętnicze (nawet wysokie prawidłowe CT) predysponuje do wystąpienia migotania przedsionków. W związku z częstym występowaniem bezobjawowego migotania przedsionków u pacjentów z NT w tej grupie chorych powinno się wdrożyć procedurę czynnego jego poszukiwania. Szacuje się, że w Polsce migotanie przedsionków występuje u około 500 tysięcy osób. Wśród tej populacji NT występuje u blisko 80% chorych. Przyjmuje się więc, że u przeważającej części pacjentów u podłoża arytmii leży NT. Powoduje ono przerost i przeciążenie lewej komory serca, zwiększenie objętości i napięcia ściany lewego przedsionka, zwiększenie aktywności układu RAA i układu współczulnego, co prowadzi do przebudowy elektrycznej, strukturalnej i neurohormonalnej miocytów mięśnia serca i stanowi podłoże dla migotania przedsionków.

Podstawowe problemy diagnostyczne i terapeutyczne tej grupy chorych dotyczą: trudności w roz-

poznaniu NT u chorych z przetrwałym i utrwalonym migotaniem przedsionków, decyzji o wdrożeniu terapii przeciwkrzepliwej oraz terapii hipotensyjnej u pacjentów z NT i migotaniem przedsionków.

Migotanie przedsionków bywa częstym źródłem błędów w pomiarach CT. Specyfika pomiarów obejmuje różny czas napełniania i różną objętość wyrzutową lewej komory, znaczną zmienność wartości CT oraz małą powtarzalność wyników. Ograniczenia te odnoszą się również do ABPM. Wobec tej grupy chorych należałoby zastosować ostrożność w rozpoznaniu NT jedynie na podstawie pomiarów domowych lub ABPM, pomimo I klasy zaleceń (wg ESC/ESH) dla tej metody rozpoznania NT. Precyzyjna ocena NT u chorych z migotaniem przedsionków jest bardzo ważna, ponieważ od niej często zależy decyzja o wdrożeniu terapii przeciwkrzepliwej. Jeśli w dwóch pomiarach, w trakcie co najmniej dwóch wizyt, CT jest wyższe niż 140/90 mm Hg lub prowadzona jest terapia hipotensyjna, u chorego należy rozważyć wdrożenie terapii przeciwkrzepliwej, nawet przy braku innych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (klasa IIa). Trzeba przy tym uwzględnić indywidualne cechy i preferencje pacjenta. W tym wypadku należy kierować się kryteriami rozpoznania NT według wytycznych europejskich. Jeśli NT towarzyszą inne czynniki ryzyka udaru: niewydolność serca, wiek 65+, choroba naczyniowa, cukrzyca, płeć żeńska, udar/TIA w wywiadzie, należy wdrożyć terapię przeciwkrzepliwą (I klasa). Przy wdrażaniu terapii przeciwkrzepliwej preferowane są — przed warfaryną czy acenokumarolem — leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOACs, *non-VKA oral anticoagulants*): apikasban, dabigatran, rivaroksaban lub edoksaban (nieдоступny w Polsce). Brakuje wystarczających danych wskazujących na przewagę jednego z NOAC u chorych z izolowanym NT. Przy stosowaniu NOACs obowiązuje kontrola czynności nerek. Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko ważnym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków, ale najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwe, zwłaszcza jeśli SCT wynosi powyżej 160 mm Hg. Protekcja powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów polega na starannej kontroli CT poniżej 140/90 mm Hg, najlepiej poniżej 130/80 mm Hg. U większości pacjentów z NT w przebiegu migotania przedsionków występuje szybka odpowiedź komór i w tej grupie zaleca się zastosowanie β -adrenolityków bądź niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem). Wybierając β -adrenolityk,

należałoby kierować się wpływem na zwolnienie przewodzenia bodźców w węzle przedsionkowo-komorowym, wówczas bisoprolol byłby korzystniejszy od β -adrenolityków działających wazodylatacyjnie. Warto zauważyć, że istnieją leki złożone (β -adrenolityk + inny lek hipotensyjny) pozwalające na jednoczesną kontrolę CT i kontrolę częstości skurczu komór w przebiegu migotania przedsionków. U chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory nie zaleca się niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. U tych pacjentów w celu skutecznej kontroli częstości rytmu komór należy zastosować β -adrenolityk, ewentualnie w połączeniu z digoksyną. U chorych z NT, przerostem mięśnia lewej komory i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym inhibitory układu RAA opóźniają wystąpienie pierwszego epizodu migotania przedsionków, natomiast nie zapobiegają ich nawrotom u chorych z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków. U pacjentów z migotaniem przedsionków wybór terapii hipotensyjnej determinują również schorzenia towarzyszące, takie jak: choroba wieńcowa, niewydolność serca, cukrzyca, PChN, podeszły wiek, otyłość. Terapia bywa również uzależniona od intencji terapeutycznej w stosunku do arytmii. Wobec wysokiej klasy zaleceń oraz coraz większej dostępności do procedur elektrofizjologicznych (ablacji podłoża migotania przedsionków) powoli tracą na znaczeniu leki przeciwarytmiczne (amiodaron, propafenon, sotalol) stosowane w kontroli rytmu zatokowego. Propafenon nie powinien być stosowany u chorych z ciężką organiczną chorobą serca, u chorych z przerostem mięśnia lewej komory nie należy stosować sotalolu, u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory — werapamilu i diltiazemu.

Podsumowując, u chorych z NT należy czynnie poszukiwać bezobjawowego migotania przedsionków.

U każdego pacjenta z rozpoznaniem NT i migotaniem przedsionków należy rozważać włączenie antykoagulacji, preferując przy tym NOAC.

Terapię NT u chorych z migotaniem przedsionków prowadzi się według ogólnych zasad. Skuteczna kontrola CT u chorych z migotaniem przedsionków, leczonych antykoagulacyjnie, zapobiega udarom niedokrwiennym i udarom krwotocznym. Należy preferować SPB zawierające β -adrenolityk i inny lek hipotensyjny.

Duże ryzyko krwawienia nie stanowi przeciwwskazania do antykoagulacji, ale jest wskazaniem do modyfikacji czynników ryzyka krwawień (kontrola CT, TTR > 70%, unikanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwplatek, ograniczenie spożycia alkoholu).

Tabela XXVIII. Podstawowe zasady terapii naciśnienia tętniczego u chorych z powikłaniami sercowymi

Terapia hipotensyjna wskazana jest od 1. stopnia naciśnienia tętniczego, a docelowe CT u pacjentów z powikłaniami sercowymi wynosi < 130/80 mm Hg. Z uwagi na możliwość ujawnienia się krzywej J zalecenie unikania CT < 120/70 mm Hg jest szczególnie istotne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca
U pacjentów z wysokim prawidłowym CT wskazane są leki hipotensyjne stosowane w chorobie niedokrwiennej serca/niewydolności serca, ale bez konieczności uzyskania docelowego CT
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca preferowane są ACE-I i β -adrenolityki, szczególnie po zawale serca, a w przypadku dolegliwości dławicowych również antagoniści wapnia
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z niewydolnością serca preferowane są ACE-I i β -adrenolityki, w dalszej kolejności antagoniści aldosteronu (preferowany eplerenon), a w przypadku objawów przewodnienia — leki moczopędne
U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca sartany są lekami II wyboru jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I
U pacjentów z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór w terapii hipotensyjnej zaleca się stosowanie β -adrenolityków, ewentualnie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia
Każdy pacjent z naciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, preferencyjnie nowego doustnego antykoagulantu
Każdy pacjent z naciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi wymaga zastosowania statyny i kwasu acetylosalicylowego
W terapii hipotensyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków <i>de novo</i> lub nawrotu migotania można rozważyć zastosowanie ACE-I lub sartanu, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenonu

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze

Podstawowe zasady terapii NT u chorych z powikłaniami sercowymi przedstawiono w tabeli XXVIII.

5.13. Naciśnienie tętnicze po przebyłym udarze mózgu

Skuteczna terapia hipotensyjna zmniejsza ryzyko udaru mózgu efektywniej niż choroby niedokrwiennej serca, niezależnie od rodzaju leczenia. Metaanalizy wskazują jednak, że β -adrenolityki zmniejszają ryzyko udaru mózgu mniej efektywnie, choć dane te opierają się na atenololu, a nie na nowoczesnych β -adrenolitykach kardioselektywnych, a tym bardziej wazodylatacyjnych. Z kolei antagoniści wapnia bardziej efektywnie redukują ryzyko udaru mózgu niż inne grupy leków hipotensyjnych.

W okresie 1–2 tygodni (według zaleceń ESC/ESH 2018 w okresie kilku dni) po przebyłym udarze, a wcześniej po incydencie TIA, należy dążyć do normalizacji CT na zasadach ogólnych (docelowe wartości CT < 130/80 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 perindopilem w badaniu PROGRESS) i sartanów (eprosartan w badaniu MOSES) w prewencji wtórnej udaru mózgu, choć we wszystkich tych badaniach docelowe CT wynosiło poniżej 140/90 mm Hg. Wyniki nowszego badania dotyczącego udarów lakunarnych sugerują korzyści ze zmniejszenia CT do wartości poniżej 130/80 mm Hg. Wskazane jest wykonanie próby ortostatycznej u pa-

cjenta z przebyłym udarem mózgu podczas każdej wizyty w celu uniknięcia nadmiernych spadków CT.

Jednoznacznie nie udokumentowano wpływu terapii hipotensyjnej na nasilenie demencji naczyniowej. Jedna z metaanaliz sugeruje zmniejszenie ryzyka wystąpienia otępienia i zaburzeń funkcji poznawczych o 9% pod wpływem leczenia hipotensyjnego.

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.

Wyniki nielicznych badań dotyczących terapii hipotensyjnej w ostrej fazie udaru mózgu są niejednoznaczne. Przyjęto, że niezależnie od typu udaru w ostrej fazie należy interweniować jedynie, gdy wartości CT przekraczają 220 i/lub 120 mm Hg, a lekiem z wyboru jest w takiej sytuacji labetalol (ponieważ jest trudno dostępny, stosuje się leki podawane dożylnie o pośrednim czasie działania). Ciśnienie należy obniżyć powoli do wartości około 170–180/110 mm Hg. W badaniu SCAST nie stwierdzono jednak istotnego wpływu leczenia hipotensyjnego w ostrej fazie udaru na incydenty sercowo-naczyniowe, w tym na ponowny udar mózgu.

Leczenie fibrynolityczne może być stosowane, jeśli wartości CT są niższe niż 185/110 mm Hg. W 2. dobie po udarze można rozpocząć leczenie NT, jeśli wartości CT przekraczają 180 i/lub 120 mm Hg.

Podstawowe zasady terapii NT u chorych po udarze mózgu przedstawiono w tabeli XXIX.

Tabela XXIX. Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych po udarze mózgu

Docelowe CT u pacjentów z powikłaniami mózgowymi wynosi < 130/80 mm Hg lub < 140/90 mm Hg z uwzględnieniem wieku pacjenta. Wartości docelowe CT powinny być osiągnięte powoli, po około 2 tygodniach po incydencie, pod warunkiem dobrej tolerancji
Terapia hipotensyjna w prewencji wtórnej udaru powinna być oparta na sartanie lub diuretyku tiazydopodobnym (indapamid) z możliwością dodania ACE-I
Wskazane jest wdrożenie podstawowych elementów profilaktyki wtórnej, takich jak: zmiana trybu życia i leczenie czynników ryzyka, leczenie antykoagulacyjne, stosowanie leków przeciwplatek, leczenie chirurgiczne zwężenia tętnic szyjnych (jeśli są wskazania do zabiegu)
Nadciśnienie w ostrej fazie udaru powinno być leczone jedynie, gdy CT przekracza 220/120 mm Hg

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; CT — ciśnienie tętnicze

5.14. Inne sytuacje szczególne towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu

5.14.1. Nadciśnienie tętnicze z dysfunkcją seksualną

Zaburzenia erekcji u pacjentów z NT występują częściej niż u osób z prawidłowymi wartościami CT. Dysfunkcja seksualna obniża jakość życia pacjentów i uznaje się ją za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wczesny wykładnik toczącego się procesu miażdżycowego. Jednocześnie zaburzenia seksualne pojawiające się w trakcie leczenia hipotensyjnego są istotnym czynnikiem wpływającym negatywnie na przestrzeganie zaleceń i kontynuację terapii.

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. W razie konieczności zastosowania β -adrenolityku preferowany jest nebiwolol, który w przeciwieństwie do innych klasycznych β -adrenolityków ma właściwości wazodylatacyjne związane z uwalnianiem tlenu azotu. W kilku badaniach wykazano, że nebiwolol w mniejszym stopniu wpływa na zaburzenia erekcji u mężczyzn.

Warto doprecyzować, że u takich pacjentów bez powikłań sercowych terapia powinna opierać się na leku blokującym układ RAA z dhp antagonistą wapnia, a tylko w przypadku obecności takich powikłań — na ACE-I z nebiwololem.

5.14.2. Nadciśnienie tętnicze i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Współwystępowanie NT i POChP znacząco zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na różnych lekach hipotensyjnych na odległe rokowanie u pacjentów z towarzyszącą POChP. Tym niemniej

mechanizm działania niektórych grup leków hipotensyjnych nakazuje zachowanie ostrożności przy stosowaniu ACE-I (mechanizm bradykininowy, kaszel prowokujący spazm oskrzelowy) i β -adrenolityków (spazm oskrzelowy, obniżenie parametrów wentylacyjnych płuc, osłabienie działania β -mimetyków). W przypadku konieczności włączenia leku z tej drugiej grupy wybór preparatu musi być szczególnie staranny. Należy rozważyć kardioselektywność lub dodatkowe właściwości ochronne, a także zalecaną dawkę, by zminimalizować wpływ na parametry wentylacyjne płuc. Wykazano, że u chorych z POChP β -adrenolityki kardioselektywne zmniejszają śmiertelność u pacjentów z powikłaniami sercowymi. W mniejszym stopniu zastrzeżenie budzi stosowanie diuretyków (synergistyczne z POChP działanie wywołujące zasadowicę metaboliczną i obniżające stężenie potasu, podobnie jak kortykoidy i β -mimetyki, zagęszczenie wydzieliny w oskrzelach). Bezpieczne leki hipotensyjne u pacjentów z POChP to antagonisty wapnia i sartany.

5.14.3. Nadciśnienie tętnicze i jaskra

Zalecenia w tym skojarzeniu chorób nie uległy zmianie w stosunku do wytycznych PTNT 2015. Najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji jaskry, są β -adrenolityki.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia jaskry oprócz wysokiego CT 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 znacznie istotniejszym czynnikiem ryzyka progresji zmian w polu widzenia niż NT. Intensywne leczenie hipotensyjne może prowadzić do progresji jaskry. Jako niekorzystny efekt terapii hipotensyjnej podkreśla się przede wszystkim nadmierny nocny spadek CT i wtórne obniżenie perfuzji ocznej. U pacjentów z jaskrą wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane, o ile ABPM nie wykaże bardzo wysokich wartości CT w nocy.

5.14.4. Nadcisnienie tętnicze i dna moczanowa

Lekiem hipotensyjnym zmniejszającym hiperurykemię jest losartan (w badaniu LIFE mogło to mieć znaczenie dla redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego), jednak z uwagi na krótki okres działania i małą dostępność w SPC nie jest już uważany za lek preferowany w terapii NT u pacjentów ze współistniejącą dną moczanową. Nie ma jednak przeciwwskazań do stosowania innych sartanów, ACE-I oraz antagonistów wapnia w przypadku towarzyszącej hiperurykemii. Niewskazane natomiast jest stosowanie leków zwiększających stężenie kwasu moczowego, głównie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i w mniejszym stopniu β -adrenolityków. Stosowanie allopurinolu, dotychczas ograniczone do przewlekłej prewencji wtórnej ataków dny moczanowej, staje się coraz bardziej rozpowszechnione u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu NT z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz rozdział *Terapia poza-hipotensyjna — leczenie hipourykemiczne*).

Mimo że losartan jest jedynym lekiem hipotensyjnym zmniejszającym stężenie kwasu moczowego (konkuruje z nim co do reabsorpcji w cewkach nerkowych, przez co wydalanie kwasu moczowego zwiększa się), to w nowych wytycznych nie jest już zalecany jako lek hipotensyjny u pacjentów z towarzyszącą dną moczanową ze względu na krótki okres działania. Ponadto, wydaje się, że korzyści kardiologiczne z obniżenia stężenia kwasu moczowego wiążą się raczej ze zmniejszeniem jego produkcji, a tym samym generowania wolnych rodników (mechanizm działania allopurinolu), a nie ze zwiększaniem wydalania kwasu moczowego.

5.14.5. Nadcisnienie tętnicze i łagodny przerost gruczołu krokowego

W terapii hipotensyjnej u mężczyzn z łagodnym przerostem prostaty lekarz powinien kierować się ogólnymi zasadami leczenia NT u osób w podeszłym wieku z użyciem podstawowych grup leków, a wcześniejsze zalecenia rozpoczynania terapii od α 1-adrenolityku nie obowiązują po badaniu AL-LHAT. W przypadku ustalonej terapii NT decyduje o zastosowaniu α 1-adrenolityku ze względu na poprawę mikcji powinna należeć do urologa z uwzględnieniem bardziej bezpiecznych kardiologicznie preparatów uroselektywnych (np. tamsulosyny). α 1-adrenolityki nieselektywne (np. doksazosyna) należą do przydatnych leków obecnie IV–V wyboru w terapii hipotensyjnej w opornym NT (ASCOT, PATHWAY-2).

5.14.6. Nadcisnienie tętnicze a łuszczyca

Nadcisnienie tętnicze u chorych na łuszczycę występuje częściej niż w populacji ogólnej. Częściej obserwuje się również oporność NT na leczenie. W patogenezie NT u chorych na łuszczycę uczestniczy między innymi ogólnoustrojowy stan zapalny. U chorych na łuszczycę z niepowikłaną chorobą niedokrwinną serca i NT należy unikać stosowania antagonistów receptorów β -adrenergicznych. Leki te mogą bowiem zaostriżyć przebieg łuszczycy.

5.14.7. Nadcisnienie tętnicze w okresie okołoperacyjnym

Nadcisnienie tętnicze 1. i 2. stopnia nie wymaga opóźnienia zabiegu operacyjnego. U pacjenta z NT 3. stopnia zabieg operacyjny, o ile nie jest pilny, należy odroczyć do czasu normalizacji CT. Nie należy dążyć do pełnej normalizacji CT w okresie przedoperacyjnym poprzez intensyfikację dotychczasowej terapii. Wartości docelowe mogą mieścić się w zakresie 140–160/90–100 mm Hg (dodatkowy „hipotensyjny” wpływ anestetyków). Powinno się natomiast unikać dużych wahań okołoperacyjnych wartości CT.

Zasadniczo należy kontynuować dotychczasową terapię hipotensyjną z zachowaniem porannej dawki większości 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 przebytych zawale serca lub z niewydolnością serca, a więc do pacjentów, u których istnieją wskazania do przewlekłego stosowania leków tej grupy. U pozostałych chorych rozpoczynanie leczenia β -adrenolitykiem, szczególnie na kilka dni przed operacją, może wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu. W ostatnich wytycznych ESC większą wagę przywiązuje się do okołoperacyjnego stosowania statyn niż β -adrenolityków.

Istotna zmiana w indywidualizacji terapii hipotensyjnej w okresie okołoperacyjnym to zmniejszenie znaczenia β -adrenolityków, a w zasadzie ograniczenie ich zastosowania w tym okresie do pacjentów kardiologicznych. Wynika to z wątpliwości co do rzetelności kluczowych prac dotyczących stosowania β -adrenolityków w okresie okołoperacyjnym oraz faktu, że w przypadku zabiegów operacyjnych o dużym ubytku krwi, a więc

prowadzących do hipowolemii, stosowanie leków tej grupy może być ryzykowne.

5.14.8. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta onkologicznego

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym rozpoznaniem sercowo-naczyniowym u chorych onkologicznych. Stwierdza się je u jednej trzeciej pacjentów. Jest to wynik nie tylko rozpowszechnienia NT w określonych grupach wiekowych, ale również pochodna stosowania dwóch grup szeroko implementowanych leków przeciwnowotworowych: inhibitorów ścieżki VEGF (bevacycumab, sorafenib, sunitynib, pazopanib) oraz inhibitorów proteasomów (karfilzomib). Pierwsza grupa leków hamuje produkcję tlenu azotu w ścianie naczyniowej tętnic, druga natomiast zmniejsza odpowiedź wazodylatacyjną na acetylocholinę, faworyzując wazospazm naczyniowy względem wazodylatacji. Zjawisko wzrostu CT u pacjentów przyjmujących te leki dotyczy nawet 30% chorych, a wzrosty obserwuje się często w pierwszych miesiącach terapii. U chorych, u których rozwinęło się NT, oraz u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze rozkurczowe wzrosło o 20 mm Hg i więcej w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej, należy wdrożyć lub zintensyfikować terapię hipotensyjną, preferując leki hamujące układ RAA oraz antagonistów wapnia.

Należy stosować dhp antagonistów wapnia, ponieważ inne leki (diltiazem, werapamil), blokując izoenzym CYP3A4 zaangażowany w metabolizm na przykład sorafenibu, mogą zwiększać jego stężenia we krwi, a nawet prowadzić do bezpośredniej toksyczności. Dowody z badań przedklinicznych (kaptopril, perindopril, zofenopril) i klinicznych (perindopril) dotyczące przeciwnowotworowej aktywności ACE-I wskazują nie tylko na bezpieczeństwo, ale także dodatkowe korzyści ze stosowania ACE-I w terapii NT u pacjentów onkologicznych.

W związku z postępowaniem leczenia onkologicznego i ogólną poprawą rokowania/przeżywalności w wielu nowotworach, tak jak w przypadku innych pacjentów z NT, w terapii przewlekłej powinno się częściej wybierać leki nowsze, pozbawione części działań niepożądanych charakterystycznych dla leków starszych.

To nowy podrozdział wprowadzony z inicjatywy Prezesa PTNT prof. K.J. Filipiaka. Hipertensjoonkologia to dynamicznie rozwijająca się dziedzina medycyny. Z tego powodu warto sięgnąć do zeszlórocznej monografii *Hipertensjoonkologia. Nadciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej* pod redakcją prof. Filipiaka wydanej przez wydawnictwo Via Medica.

5.15. Oporne nadciśnienie tętnicze

Algorytm postępowania u pacjentów z podejrzeniem opornego NT przedstawiono na rycinie 8.

Oporne NT definiuje się jako niedostateczną kontrolę CT (utrzymywanie się wartości CT $\geq 140/90$ mm Hg) przy stosowaniu 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach, potwierdzone w badaniu ABPM, po wykluczeniu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych.

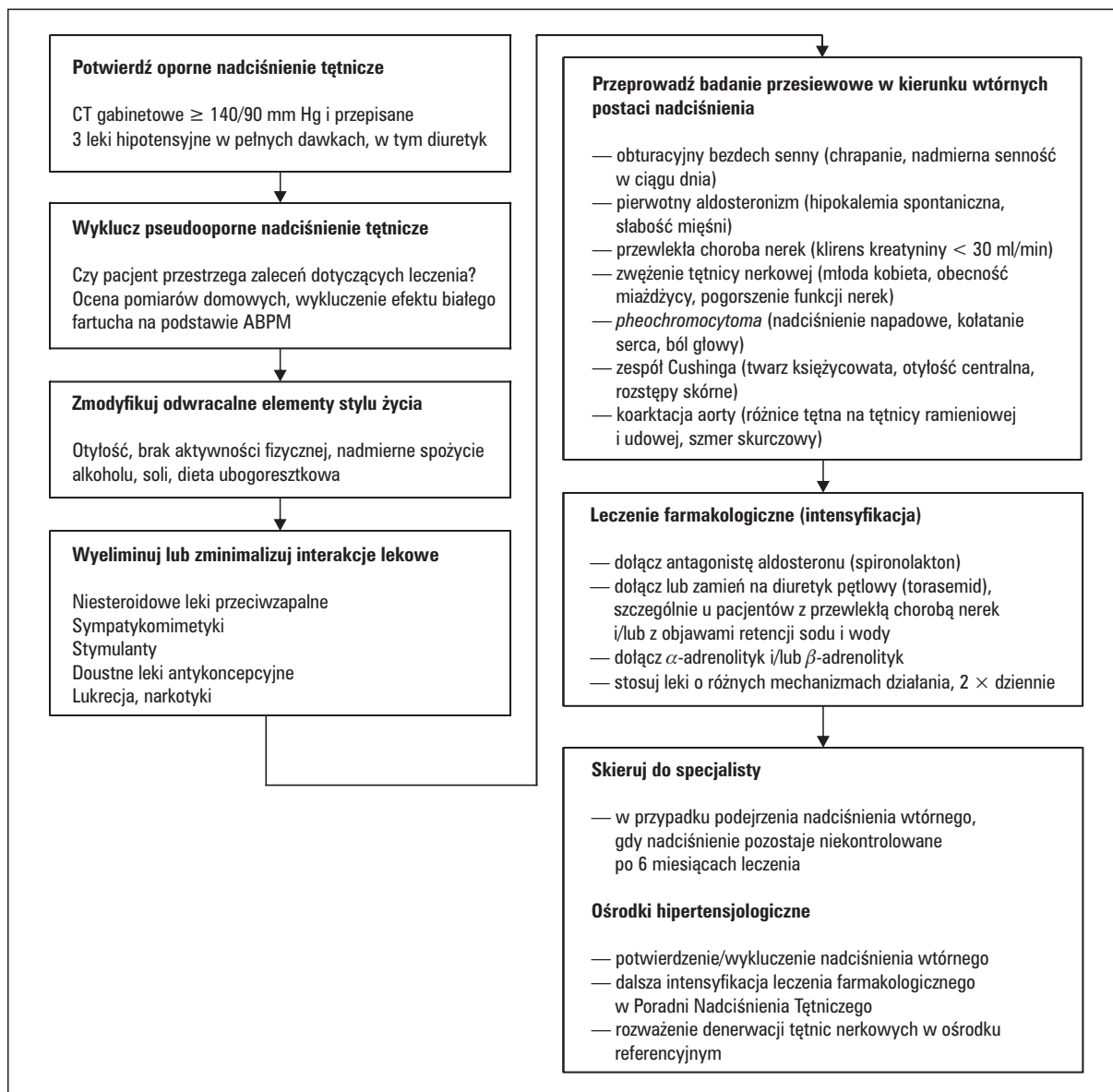
Tak zdefiniowane oporne NT jest częstym problemem klinicznym. Obniżenie docelowych wartości CT ($< 130/80$ mm Hg) sprawia, że warto rozważyć zmianę tej definicji — utrzymywanie się wartości CT \geq wartości docelowych dla danego wieku pacjenta przy stosowaniu 4 leków, w tym antagonisty aldosteronu. W niniejszych wytycznych nie wprowadzono tej zmiany ze względu na obowiązujący dokument europejski ESC/ESH 2019. W Polsce liczbę pacjentów z opornym NT można oszacować na 10–13% populacji ogólnej chorych leczonych z powodu NT. Przy przyjęciu niższych docelowych wartości CT odsetek ten byłby większy. U chorych z opornym NT ryzyko sercowo-naczyniowe jest wyższe niż u chorych z prawidłowo kontrolowanym NT. Ryzyko sercowo-naczyniowe wiąże się także z liczbą stosowanych leków hipotensyjnych.

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

- nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych;
- niewłaściwe leczenie — zbyt małe dawki leków, brak diuretyku w terapii skojarzonej;
- wzrost CT mierzonego w warunkach klinicznych (efekt białego fartucha);
- błędy w pomiarze CT;
- nadciśnienie 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 CT (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kokaina, lukrecja itp.).
3. Nierozpoznana wtórna postać NT. 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 tętniczek lub też obniżenia rozciągliwości dużych tętnic.



Rycina 8. Algorytm postępowania u pacjentów z podejrzeniem opornego nadciśnienia tętniczego. CT — ciśnienie tętnicze

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

5.15.1. Terapia hipotensyjna opornego nadciśnienia tętniczego

Zalecanym i skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej jest lek hamujący układ RAA, diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz antagonist wapnia, preferencyjnie w postaci SPC. U części chorych z opornym NT zamiana dotychczas stosowanych leków na rekomendowany sche-

mat trójlekowy może wiązać się z poprawą kontroli CT. W przypadku opornego NT znana jest dobra odpowiedź na zastosowanie w następnym kroku antagonisty receptorów mineralokortykoidowych, szczególnie spironolaktonu, nawet w niskich dawkach 25–50 mg/d. W badaniu PATHWAY-2 wykazano, że zastosowanie spironolaktonu wiąże się z większym efektem hipotensyjnym niż podawanie bisoprololu lub doksazosyny. W razie nietolerancji spironolaktonu można zamienić go na eplerenon. Spadek wartości CT w odpowiedzi na podanie antagonisty aldosteronu można przypisać obniżeniu stężenia aldosteronu, który w przypadku opornego NT często jest podwyższony na skutek ponownego wzrostu wydzielania aldosteronu po wstępnej reduk-

Tabela XXX. Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność, wyeliminować usuwalne przyczyny oporności i upewnić się co do przestrzegania zmian stylu życia
U pacjentów nieskutecznie leczonych blokerem układu RAA, antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu (spironolakton 25–50 mg)
W następnym kroku należy dodać lub zamienić diuretyk na pętłowy (torasemid 10–20 mg), w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek
W kolejnym kroku należy dołączyć α -adrenolityk (doksazosyna 4–8 mg) lub β -adrenolityk (bisoprolol 5–10 mg). Można rozważyć β -adrenolityk wazodylatacyjny (nebiwolol 10 mg)
W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośredniego rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna)
W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwacja tętnic nerek)
Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

RAA — renina–angiotensyna–aldosteron

cji spowodowanej zablokowaniem układu RAA czy na skutek nierozpoznanego pierwotnego aldosteronizmu niewielkiego stopnia. W kolejnym kroku należy zastosować diuretyk pętłowy, szczególnie torasemid, dołączając go do leku tiazydowego/tiazydopodobnego lub zamieniając, zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Dalsza intensyfikacja leczenia polega na dołączeniu α -1-adrenolityku — doksazosyny lub β -adrenolityku — bisoprololu. Przy wyborze leku β -adrenolitycznego można również rozważyć preparat o właściwościach naczyniorozszerzających (nebiwolol w dawce 10 mg). Zwraca się uwagę, że w leczeniu opornego NT skuteczne mogą być niektóre leki starszej generacji, tzn. leki bezpośrednio rozszerzające tętniczkę — dihydralazyna, lub działające ośrodkowo — klonidyna. W przypadku opornego NT często konieczne jest stosowanie leków dwa razy na dobę.

Algorytm terapii hipotensyjnej w opornym NT przedstawiono w tabeli XXX.

W Zaleceniach PTNT 2015 podczas układania algorytmu postępowania w opornym NT zdecydowaliśmy się, trochę intuicyjnie, na wskazanie w pierwszym kroku (czyli czwartym od początku terapii) na zastosowanie antagonisty aldosteronu, szczególnie spironolaktonu. Opieraliśmy się oczywiście w tym względzie na licznych pracach potwierdzających skuteczność leków tej grupy i subanalizie badania Symplicity-HTN3. Także wcześniejsza metaanaliza Liu i wsp. wykazała, że w opornym NT spironolakton jest skuteczniejszy hipotensyjnie niż eplerenon. Wybór ten potwierdziły po kilku miesiącach wyniki opisanego wyżej badania PATHWAY-2, w którym u pa-

cjentów z opornym NT spironolakton okazał się skuteczniejszy niż doksazosyna i bisoprolol. To dobry przykład, jak zalecenia mogą wyznaczać nowe trendy jeszcze przed uzyskaniem dowodów EBM. Od tego czasu spironolakton zrobił niezwykłą karierę. W wytycznych ESC/ESH 2018 znalazł się on w głównym algorytmie leczenia jako lek stosowany w trzecim kroku, czyli już w opornym NT. W tekście tego podrozdziału zasugerowano, że być może zasadna byłaby redefinicja opornego NT z brakiem kontroli CT poniżej 130/80 mm Hg, ale pod warunkiem zastosowania spironolaktonu. W ten sposób spironolakton byłby lekiem z wyboru w tak zwanym NT trudnym, czyli niepoddającym się kontroli podczas leczenia z zastosowaniem trzech podstawowych leków hipotensyjnych w pełnych dawkach z preferencją SPC trójskładnikowego. Tymczasem w Zaleceniach PTNT 2019 przyjęto inną formułę. Oddzielono w głównym algorytmie NT poddające się kontroli od NT opornego. W ten sposób spironolakton jest lekiem pierwszego wyboru w opornym NT. Istotna zmiana w algorytmie leczenia opornego NT polega na zaleceniu rozważenia w drugim kroku zamiast diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego na pętłowy lub dodania leku z tej grupy z preferencją dla torasemidu. Z kolei wybór w piątym kroku α - lub β -adrenolityku, przy braku innych przesłanek, może być zdeterminowany częstością akcji serca pacjenta — pacjent z „wolną” akcją serca — doksazosyna, pacjent z „szybką” akcją serca — bisoprolol. Wskazanie na konkretne leki wynika oczywiście z metodyki badania PATHWAY-2. W NT opornym na tym etapie przydatny może okazać się także nebiwolol w dużej dawce 10 mg i/lub leki starszych generacji.

5.16. Ablacja tętnic nerkowych (denerwacja nerek)

Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że uszkodzenie aferentnych i eferentnych włókien nerkowych korzystnie moduluje mechanizmy patofizjologiczne uczestniczące w patogenezie NT, ostatecznie prowadząc do redukcji CT. Wyniki badania pilotowego Symplicity HTN-1 i badania randomizowanego Symplicity HTN-2 udokumentowały dużą skuteczność denerwacji nerek w kontroli CT u chorych z opornym NT. Efekt hipotensyjny denerwacji nerek został zakwestionowany po opublikowaniu wyników dużego badania Symplicity HTN-3, przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, obejmującego chorych z opornym NT, których losowo przydzielano do grupy denerwacji nerek i grupy tak zwanego pozorowanego zabiegu. Po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono znamiennej różnicy w redukcji CT pomiędzy badanymi grupami. Dokładna analiza protokołu wykazała wiele istotnych ograniczeń tego badania. Wyniki randomizowanego badania PRAGUE-15 wykazały, że denerwacja tętnic nerkowych jest tak samo skuteczna w obniżaniu CT jak dołączenie spironolaktonu. W kolejnym randomizowanym badaniu DENERHTN wykazano przewagę denerwacji nerek w redukcji CT (o 5,9 mm Hg) u chorych z opornym NT w porównaniu z grupą kontrolną, przy zastosowaniu takiego samego schematu leczenia hipotensyjnego w obu grupach. Wyniki tych badań oraz wiedza na temat anatomii tętnic nerkowych zostały uwzględnione w protokołach badań 2.0 (SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED oraz RADIANCE-HTN SOLO), w których chorych losowo przydzielano do grupy denerwacji nerek i zabiegu pozorowanego.

Wyniki badań SPYRAL i RADIANCE-HTN nie były dostępne w momencie przygotowywania nowych wytycznych ESC/ESH 2018, stąd pozycja denerwacji nerek znalazła się w zaleceniach europejskich jako III klasa zaleceń (nierekomendowana

jako rutynowy zabieg w leczeniu NT). Obecnie, do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności denerwacji nerek, zaleca się pozostawienie kwalifikacji do tej procedury wyspecjalizowanym ośrodkom hipertensjologicznym, a wykonanie zabiegu — doświadczonej kardiologom inwazyjnym.

Od czasu pojawienia się denerwacji nerek jako sposobu inwazyjnego leczenia NT obecność tej metody w wytycznych europejskich to dobry przykład na to, jak zalecenia w tym bardzo ważnym dokumencie potrafią rozmijać się z szybko napływającymi wynikami badań. W wytycznych ESH 2013 denerwacja tętnic nerkowych miała status zalecanej metody leczenia opornego NT, podczas gdy już rok później ukazały się wyniki badania Symplicity-HTN3, pierwszego badania z grupą sham (rodzaj placebo), które zakwestionowały przydatność tej metody. W związku z tym w wytycznych ESC/ESH 2018 denerwacja nerek nie jest zalecana (klasa zaleceń III). Tymczasem w ostatnich latach ukazały się bardzo obiecujące wyniki badań dotyczące skuteczności tej metody, opisane w komentowanym rozdziale, co może sprawić, że wytyczne europejskie ponownie są „w niedoczasie” w stosunku do aktualnego stanu wiedzy. Przyznał to w dyskusji Prezes ESH prof. K. Tsioufis, wskazując na dużą inercję formalną zmian zaleceń europejskich w reakcji na napływające wyniki badań. Z tego powodu w Zaleceniach PTNT 2019 nie zdecydowano się na sugestię całkowitego zarzucenia denerwacji nerek w opornym NT. Zaproponowano rozważenie tej metody (kolor żółty) w przypadku nieuzyskania oczekiwanego efektu hipotensyjnego po zastosowaniu wszystkich modyfikacji leczenia farmakologicznego, którego rola tym samym wzrasta. Z całą pewnością jednak kwalifikacja do denerwacji nerkowej i jej wykonanie powinno być ograniczone do ośrodków specjalistycznych.

6. Terapia pozahipotensyjna (leczenie współistniejących czynników ryzyka) u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym

6.1. Leki hipolipemizujące

U pacjentów z NT, częściej niż w populacji ogólnej, współistnieje hipercholesterolemia, a u chorych z towarzyszącą cukrzycą również dyslipidemia aterosenna. Liczne badania dotyczące zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej, w których znaczący odsetek badanej populacji stanowili pacjenci z NT, wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie CT i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Stanowi to szczególne uzasadnienie dla stosowania tak zwanych SPC „hybrydowych”, zawierających w jednej tabletkie zarówno lek hipotensyjny, jak i hipolipemizujący. Szczególnie cenne wydają się w tym kontekście połączenia w jednej tabletkie dwóch leków hipotensyjnych zalecanych w inicjacji terapii (np. leku hamującego układ RAA oraz antagonisty wapnia lub diuretyku tiazydopodobnego) ze statyną.

W 2019 roku należy spodziewać się w Europie nowych wytycznych zalecających niższe docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym u chorych z NT. Zanim jednak wytyczne ESC w tym względzie

zostaną upublicznione, Sekcja Farmakoterapii Serco-wo-Naczyniowej PTNT w 2018 roku opublikowała polskie zalecenia, w których znacznie obniżono docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL w wielu grupach pacjentów. Wytyczne PTNT sugerują dążenie do tych właśnie wartości u pacjentów z NT, uwzględniając ich klasyfikację do odpowiednich grup ryzyka (tab. XXXIV–XXXVI).

Nowością Zaleceń PTNT 2019 jest oparcie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL i algorytmu intensyfikacji terapii hipolipemizującej na zaleceniach pochodzących z III Deklaracji Sopotckiej (tab. XXXV i XXXVI). Ten dokument, zainicjowany przez prof. K.J. Filipiaka, w każdej swojej edycji trafnie określał trendy leczenia hipolipemizującego, w sposób uzasadniony wskazując na coraz niższe docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL i konieczność wdrażania złożonej terapii hipolipemizującej (np. połączenia rosuwastatyny z ezetimibem).

Do dzisiaj III Deklaracja Sopotcka, a za nią Zalecenia PTNT 2019, pod względem docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL o „pół kroku” wyprzedzają wytyczne ESC dotyczące dyslipidemii, które ukazały się we wrześniu tego roku.

Nowe zalecenia PTNT uwzględniły w diamencie połączeń leków hipotensyjnych przydatność SPC lek hipotensyjny + statyna. Cztery

Tabela XXXIV. Podstawowe zasady leczenia pozahipotensyjnego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazana jest ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego wg skali Framingham oraz skali EURO-SCORE (w polskiej modyfikacji POL-SCORE) w celu ustalenia wskazań do leczenia pozahipotensyjnego
U pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (bez dodatkowych czynników ryzyka, ryzyko Pol-SCORE < 1%) co do zasady należy rozważyć leczenie statyną, gdy stężenie cholesterolu frakcji LDL < 115 mg/dl
U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (dodatkowe czynniki ryzyka, ryzyko Pol-SCORE 1–5%) co do zasady należy rozważyć leczenie statyną, czasami z ezetimibem, w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl
U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (liczne czynniki ryzyka i/lub uszkodzenia narządowe i/lub cukrzyca lub ryzyko Pol-SCORE 5–20%) zaleca się stosowanie statyny, często z ezetimibem, w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl
U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa, w tym ostry incydent wieńcowy lub mózgowy, mimo utrzymywania stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl, lub ryzyko Pol-SCORE > 20%) zaleca się stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki statyny z ezetimibem, w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl
U pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wielokrotne incydenty sercowo-naczyniowe, mimo utrzymywania stężenia cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl) zaleca się dołączenie do maksymalnej tolerowanej dawki statyny z ezetimibem terapii inhibitorem PCSK9, w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 35 mg/dl
Należy rozważyć zastosowanie allopurinolu w dawce docelowej ≥ 300 mg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i bezobjawową hiperurycykiem, a nawet ze stężeniem kwasu moczowego > 5–6 mg/dl, mimo prawidłowej funkcji nerek, dążąc do docelowej wartości < 5 mg/dl
Wskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–150 mg lub innej rekomendowanej terapii przeciwplatekowej w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od stopnia kontroli CT
Niewskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego

CT — ciśnienie tętnicze; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

Tabela XXXV. Wskazówki PTNT w zakresie obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL na podstawie III Deklaracji Sopotkiej

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy lub występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia — stężenia cholesterolu frakcji LDL
Niskie	Bez dodatkowych czynników ryzyka	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)
Umiarkowane	< 2 czynniki ryzyka i ryzyko Pol-SCORE < 5%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Wysokie	≥ 2 czynników ryzyka i ryzyko Pol-SCORE 5–20% Cukrzyca lub PChN w stadium 3./4. bez innych czynników ryzyka	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Bardzo wysokie	Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych Stan po rewaskularyzacji Ryzyko Pol-SCORE > 20% Cukrzyca lub PChN w stadium 3./4. z 1 lub więcej czynnikami ryzyka Hipercholesterolemia rodzinna Wywiad przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa u pacjentów z cukrzycą, PChN w stadium 3./4. lub hipercholesterolemią rodzinną	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Ekstremalnie wysokie	Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach Przełkowa rewaskularyzacja w szczególnych miejscach anatomicznych (np. chorzy po przełkowej rewaskularyzacji pnia lewej tętnicy wieńcowej i/lub z chorobą wielu naczyń) Miażdżycza uogólniona — wielu łóżysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano stężenie cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)

LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; PChN — przewlekła choroba nerek

Tabela XXXVI. Wskazówki PTNT dotyczące stosowania leków hipolipemizujących na podstawie III Deklaracji Sopotkiej

Kategoria ryzyka	Stosowane leki hipolipemizujące	Cel leczenia — stężenia cholesterolu frakcji LDL
Niskie	Statyna w małej dawce	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)
Umiarkowane	Statyna w umiarkowanej dawce	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Wysokie	Statyna w umiarkowanej/wysokiej dawce Ezetimib	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Bardzo wysokie	Statyna w wysokiej dawce Ezetimib	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Ekstremalnie wysokie	Statyna w wysokiej dawce Ezetimib Inhibitor PCSK9	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)

LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

lata dzielące Zalecenia PTNT 2019 od poprzedniej edycji to okres, w którym nastąpił ogromny rozwój grupy leków złożonych, nazwanych w zaleceniach SPC hybrydowymi, stanowiących właśnie połączenie leku/leków hipotensyjnych ze statyną. Liczne badania dotyczące zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej,

w których znaczący odsetek badanej populacji stanowili pacjenci z NT, wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie CT i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Obydwa czynniki ryzyka w sposób addycyjny podwyższają globalne ryzyko sercowo-

-naczyniowe, a liczbę osób zagrożonych jednocześnie nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią w Polsce można oszacować na kilka milionów. Z tego powodu SPC hybrydowe będą coraz częściej stosowane w kompleksowym leczeniu pacjentów z NT i już nie tylko z wysokim/bardzo wysokim, ale także z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Pierwszą przesłanką były opisane większe korzyści stosowania statyn w skojarzeniu z nowszymi lekami hipotensyjnymi — antagonistą wapnia i ACE-I (ASCOT) w prewencji pierwotnej u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co spowodowało wprowadzenie wiele lat temu połączenia statyny z dhp antagonistą wapnia (amlodipina + atorwastatyna), a w 2017 r. preparatu trójskładnikowego — ACE-I + dhp antagonistą wapnia + statyna (jedyne dostępne to perindopril + amlodipina + atorwastatyna). Kolejnym interesującym SPC hybrydowym przed ukazaniem się Zaleceń PTNT 2019 było połączenie statyna + sartan (jedyne dostępne to rosuwastatyna + walsartan), szczególnie przydatne u pacjentów z NT i zespołem metabolicznym. Doceniając wagę jednoczesnego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego, Zalecenia PTNT 2019 wyprzedziły nawet dostępność SPC ze statyną — na rycinie 3 wśród skojarzeń hybrydowych (statyna z lekami hipotensyjnymi) ujęto dwa nowe, które dopiero obecnie są osiągalne: połączenie perindoprilu z atorwastatyną i rosuwastatyny z perindoprilem i indapamidem. Oba dostępne są w wielu wariantach dawek. Połączenie perindoprilu z atorwastatyną będzie zapewne dedykowane pacjentom kardiologicznym z NT, natomiast SPC hybrydowe rosuwastatyna + perindopril + indapamid w NT niepowikłanym z hiperlipidemią, przy towarzyszącej cukrzycy i u pacjentów w wieku podeszłym.

Poza efektem terapeutycznym niepodważalną zaletą stosowania preparatów SPC hybrydowych jest również poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wykazano, że u pacjenta rozpoczynającego leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące w tym samym dniu przestrzeganie zaleceń lekarskich ulega poprawie aż o 34%. Równocześnie warto podkreślić, że skuteczność w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą nowoczesnych statyn (rosuwastatyny i atorwastatyny) jest niezależna od pory podania. Co się z tym wiąże, pora przyjęcia przez pacjenta wymienionych połączeń hybrydowych powinna być uzależniona od składowej hipotensyjnej.

6.2. Leczenie przeciwplatekcyjne

U pacjentów z NT i powikłaniami sercowo-naczyniowymi obligatoryjne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylosalicylic acid*) wynika z ogólnych wytycznych towarzystw kardiologicznych, które zalecają ASA w dawce 75 mg. Zastosowanie ASA nie powinno być ograniczone stopniem kontroli CT, ale zastosowanie ASA szczególnie obciąża dobrą kontrolę CT.

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 pomiędzy zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych a zwiększeniem poważnych krwawień nie są udowodnione. Dotychczas zastosowanie ASA w takim wskazaniu wymagało oceny stosunku korzyści do ryzyka krwawień. Obecne zalecenia ESC/ESH 2018 uznają zastosowanie ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych za niewskazane. W związku z całkowitym ograniczeniem stosowania ASA w prewencji pierwotnej u pacjentów z NT obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można rozważyć zastosowanie alternatywnych preparatów antyagregacyjnych, w przypadku których przeprowadzono badania kliniczne (np. standaryzowany wyciąg z pomidorów o działaniu słabszym, lecz wielostronnym).

Wskazania do zastosowania ASA u pacjentów z NT uległy zmianie. Kwas acetylosalicylowy stosuje się jedynie w prewencji wtórnej, natomiast jest on niewskazany w prewencji pierwotnej, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego. Wzmianka o alternatywnych naturalnych preparatach przeciwplatekcyjnych w prewencji pierwotnej w Zaleceniach PTNT 2015 budziła obawę, że będą one mylnie traktowane jako alternatywa u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W obecnym stanie wiedzy medycznej u pacjentów z NT bez powikłań sercowo-naczyniowych można rekomendować działający antyagregacyjnie standaryzowany wyciąg z pomidorów.

6.3. Leczenie hipourykemiczne

W wytycznych ESC/ESH 2018 podwyższone stężenie kwasu moczowego uznano za nowy, istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z NT. Podobne stanowisko prezentowane jest w niniejszym dokumencie. Produkcja kwasu moczowego

5 KROKÓW LECZENIA HIPERURYKEMII	
Po osiągnięciu celu nie odstawiaj leczenia, monitoruj stężenie kwasu moczowego 2 × roku	5
Rozpocznij stosowanie allopurinolu w dawce 100 mg, zwiększając do dawki 300–600 mg	4
W tym celu zachęcaj do zmian stylu życia, szczególnie zmiany diety	3
Wycelimonuj leki podwyższające stężenie kwasu moczowego	2
Zainteresuj się stężeniem kwasu moczowego przy wartości > 6 mg/dl, a nawet > 5 mg/dl u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i rozważ obniżenie do wartości < 5 mg/dl	1

Rycina 9. Zmodyfikowany algorytm leczenia hiperurykემii na podstawie: *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk* (Cardiology Journal 2018; 25(5): 545–563)

w warunkach niedotlenienia wiąże się z tworzeniem wolnych rodników i dysfunkcją śródbłonna. Wykazano, że stosowanie inhibitora oksydazy ksantynowej, allopurinolu, prowadzi do poprawy funkcji śródbłonna i podatności aorty, a wyniki nowszych badań wskazują na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, szczególnie przy dawce allopurinolu 300 mg/d. Z tego powodu w ślad za międzynarodowym stanowiskiem ekspertów wytyczne PTNT rekomendują rozważenie zastosowania allopurinolu u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w przypadku podwyższonego stężenia kwasu moczowego (> 5–6 mg/dl), mimo prawidłowej funkcji nerek.

Zalecenia PTNT 2019 jako pierwsze wytyczne krajowe sugerują rozważenie zastosowania inhibitora oksydazy ksantynowej w ramach terapii

pozahipotensyjnej zmniejszającej ryzyko sercowo-naczyniowe, wtedy gdy ryzyko to jest wysokie. Szczegółowe uzasadnienie tego stanowiska warto przeczytać w międzynarodowym konsensusie ekspertów *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk* (Cardiology Journal 2018; 25(5): 545–563) sygnowanym m.in. przez prof. C. Borgi. Warto przypomnieć podstawowy algorytm postępowania w przypadku hiperurykემii (ryc. 9).

Wyjaśnienia wymaga zastrzeżenie ujęte w tabeli XXXIV, ograniczające zastosowanie allopurinolu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Zastosowanie allopurinolu ma zahamować nadmierną produkcję kwasu moczowego, a jednocześnie wolnych rodników, a nie obniżać stężenie kwasu moczowego wynikające z upośledzonego wydalania kwasu moczowego, ponieważ nie ten

Tabela. Wskazania do zastosowania allopurinolu u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym (NT)

Sytuacja kliniczna	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT [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	Allopurinol
1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Allopurinol
≥ 3 czynniki ryzyka	Umiarkowane	Umiarkowane	Allopurinol	Allopurinol
Powikłania narządowe, cukrzyca	Allopurinol	Allopurinol	Allopurinol	Allopurinol
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego	Allopurinol	Allopurinol	Allopurinol	Allopurinol

CT — ciśnienie tętnicze

związek *per se*, ale tworzące się przy produkcji kwasu moczowego wolne rodniki są elementem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe.

Leczenie hipourykemiczne to kolejny przykład, gdy wytyczne PTNT wyprzedzają wskazania wynikające z klasycznego EBM, w oczekiwaniu na wyniki badania ALL-HEART.

7. Metody poprawy kontroli ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań wskazują, że wielu pacjentów z NT nie ma świadomości podwyższonych wartości CT, a pacjenci, którzy wiedzą o swojej chorobie, często nie podejmują leczenia. Ponadto rzadko udaje się osiągać docelowe wartości CT, niezależnie od tego, czy terapię prowadzą specjaliści czy lekarze pierwszego kontaktu. Jednocześnie odsetek pacjentów świadomych obecności NT i konieczności kontroli CT rośnie powoli i nie dotyczy wszystkich chorych, a głównie w prewencji wtórnej. Obecnie uważa się, że korzystny wpływ na świadomość i motywację pacjentów mają przygotowane w przystępny sposób materiały edukacyjne udostępnione w prasie, gabinetach lekarskich czy aptekach.

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

1. Nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta (brak współpracy).
2. Inercja terapeutyczna lekarzy.

Pacjentów niewspółpracujących można podzielić na chorych przerywających na stałe terapię oraz chorych nieprawidłowo stosujących leczenie (np. pacjenci, którzy przyjmują leki nieregularnie, opóźniając ich zażycie lub wielokrotnie na krótko przerywający stosowanie zaleconych preparatów). Słaba współpraca szczególnie często dotyczy także zmian stylu życia. W zakresie stosowania przepisanych leków w badaniach wykazano, że po 6 miesiącach ponad 1/3, a po roku około połowa osób może przerwać rozpoczętą terapię hipotensyjną. Ponadto 10% chorych zapomina w ciągu dnia przyjąć swój lek. Z tego powodu podejmowanie działań mających poprawić przestrzeganie zaleceń w zakresie odsetka przyjmowanych dawek leków (*compliance*) oraz „wytrwałości” w stosowaniu terapii z uwzględnieniem czasu jej trwania od rozpoczęcia do zaprzestania (*persistence*) należy do obowiązków lekarza prowadzącego pacjenta. Wyniki badań wskazują, że osoby w podeszłym wieku są bardziej zmotywowane do leczenia. Cechuje je większa wytrwałość terapeutyczna, natomiast przestrzeganie zaleceń w zakresie odsetka przyjmowanych dawek leków w tej grupie

pacjentów wypada gorzej niż u osób młodszych. Niektóre z przyczyn słabej współpracy pacjent–lekarz w tym zakresie nasilają się w wieku podeszłym — problemy z pamięcią, trudności w zrozumieniu schematu dawkowania, gorsza tolerancja prawidłowych wartości CT, problemy finansowe utrudniające wykupienie leków czy towarzyszące inne choroby dające większe dolegliwości albo konieczność stosowania wielu leków. Pacjentowi, szczególnie w podeszłym wieku, należy poświęcić czas w celu wyjaśnienia schematu dawkowania, istotności leczenia hipotensyjnego, czasami zaangażowania członków rodziny czy ustalenia możliwości finansowych pacjenta. Dwie wyeksponowane w tym dokumencie zmiany wytycznych leczenia NT mogą wpłynąć na poprawę współpracy pacjenta z lekarzem w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich. Nieco wyższe docelowe CT w wieku podeszłym sprawiają, że tolerancja leczenia i zmiana jakości życia pod wpływem terapii nie jest tak dotkliwa w tej grupie pacjentów. Zwiększa się także rola SPC w terapii hipotensyjnej — dzięki ograniczeniu liczby tabletek i uproszczeniu schematów dawkowania możliwe jest uzyskanie poprawy stopnia przestrzegania zaleceń, ale także zmniejszenie inercji terapeutycznej (czyli braku intensyfikacji leczenia przez lekarza mimo złej kontroli CT u pacjenta). Do częstszego stosowania SPC może przyczynić się szeroka refundacja we wskazaniach ujętych w niniejszych zaleceniach.

Spektakularnym przykładem korzyści wynikających z częstego stosowania SPC jest Portugalia. Pod koniec lat dziewięćdziesiątych skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego wynosiła w tym kraju kilka procent, śmiertelność z powodu udaru należała do najwyższych w Europie, a SPC były stosowane sporadycznie. Dzięki porozumieniu krajowych towarzystw naukowych, ministerstwa zdrowia, ubezpieczycieli i producentów leków SPC są obecnie powszechnie refundowane i stosowane przez blisko dwie trzecie chorych. Portugalia stała się liderem europejskim w zakresie przestrzegania zaleceń i kontroli ciśnienia tętniczego (obecnie przekracza 60%), a co najważniejsze — uzyskano olbrzymi spadek chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Miejmy nadzieję, że doświadczenia te będą wzorcem również dla naszego kraju.

8. Piśmiennictwo

Dostępne on-line; patrz: https://journals.viamedica.pl/nadciśnienie_tętnicze_w_praktyce.

