

Zalecenia ESH 2023 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym

Próba komentarza na temat zmian w stosunku do zaleceń ESH/ESC 2018 i różnic w porównaniu z zaleceniami PTNT 2019

Andrzej Tykarski¹, Krzysztof J. Filipiak^{1,2}, Marek Rajzer³

¹Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wprowadzenie

24 czerwca tego roku zostały ogłoszone przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) podczas zjazdu w Mediolanie, nowe wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia (Zalecenia/Wytyczne ESH 2023). Pod koniec września na stronach czasopisma *Journal of Hypertension*, oficjalnego czasopisma ESH ukazała się pełna wersja tych wytycznych. Jednakże już miesiąc wcześniej w polskim czasopiśmie *Medycyna Praktyczna* opublikowano znakomite streszczenie zaleceń autorstwa prof. Andrzeja Januszewicza, jednego z ich twórców. Prezentowany tekst — zgodnie z tytułem — jest próbą komentarza na temat zmian w stosunku do zaleceń ESH i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 r. i różnic w porównaniu z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r.

Zalecenia ESH dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego (NT) mają ogromne znaczenie dla środowiska lekarskiego na świecie. To już piąta edycja tych wytycznych, wcześniej ukazywały się one w latach 2003, 2007, 2013 i 2018. Każde kolejne wydanie szybko osiągało wysoką pozycję wśród najczęściej cyto-

wanych medycznych publikacji naukowych na świecie. Należy przypuszczać, że tak duże oddziaływanie powinno być również udziałem zaleceń ESH z 2023 r.

Zauważalne są jednak trzy istotne różnice w porównaniu z poprzednimi wersjami zaleceń ESH, które mogą wpłynąć na stopień oddziaływania tegorocznych wytycznych. Po pierwsze aktualna wersja jest bardzo obszerna. O ile Zalecenia ESH 2013 liczyły 57 stron, to już wersja z 2018 r. była obszerniejsza i zajmowała 80 stron, natomiast Wytyczne ESH 2023 obejmują ponad 150 stron plus 1743 pozycje piśmiennictwa. Oznacza to, że ze względów praktycznych mogą być one mniej przydatne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), którzy prowadzą leczenie większości pacjentów z NT. Zalecenia ESH 2023 to w zasadzie specjalistyczna monografia na temat NT. Dla porównania warto dodać, że Zalecenia PTNT 2019 zawierają (bez części pediatrycznej) rozsądne 60 stron informacji praktycznych. Choć autorzy z ESH we wstępie wyrażają nadzieję, że nowy dokument będzie przydatny dla wielu grup lekarzy (*we hope that this structure will make the ESH guidelines useful not only to the practicing physicians but also to hypertension experts and investigators*), to w opinii autorów niniejszego opracowania ucieszy on przede wszystkim

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski, Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 82; e-mail: tykarski@o2.pl

kim hipertensjologów i badaczy zajmujących się tym zagadnieniem, ponieważ stanowi bardzo dobrą bazę wiedzy naukowej na temat szerokiego spektrum szczegółowych zagadnień związanych z hipertensjologią. Dodatkowo, w odróżnieniu od trzech ostatnich wersji, Wytyczne ESH 2023 nie są sygnowane przez ESC, które wyda własne zalecenia na temat NT w przyszłym roku. Autorzy, informując o tym fakcie, nie podali przyczyn tego rozdźwięku, który może się przyczynić do mniejszej i krótszej percepcji Zaleceń ESH 2023 wśród lekarzy praktyków. Tegoroczna publikacja Zaleceń ESH 2023, a w kolejnym roku Wytycznych ESC 2024 stwarza ciekawą sytuację dotyczącą ewentualnego wydania nowych Wytycznych PTNT. Na ogół polskie zalecenia ukazywały się od roku do 2 lat od publikacji dokumentu europejskiego. Obecnie będą musiały wyważyć racje obu wspomnianych dokumentów, a jednocześnie zachować oryginalny charakter. To jeden z powodów wydania niniejszego komentarza, który skupia się na porównaniu Zaleceń ESH 2023 z Wytycznymi PTNT 2019.

Ponadto, w odróżnieniu do Zaleceń ESH/ESC 2018, które zawierały wiele przełomowych wskazań w porównaniu z poprzednimi opublikowanymi w 2013 r., aktualny dokument zawiera niewiele praktycznych zmian w porównaniu z przełomowymi Zaleceniami ESH/ESC 2018, choć trzeba przyznać, że obiektywnie nie było szans na wprowadzenie zmian przełomowych. Zalecenia te konsekwentnie wzmacniają kluczowe zmiany z 2018 r., np. rewolucyjny schemat terapeutyczny stosowania złożonych leków hipotensyjnych. W opinii autorów tego opracowania podstawowym argumentem nowego wydania wytycznych ESH był jednak upływ pięciu lat. Tradycyjnie zalecenia ESH nieco rozczarowują pewnym konserwatyzmem podejścia do leczenia NT w zakresie efektu klasy pomiędzy grupami i w obrębie grup leków hipotensyjnych w porównaniu z wieloma dokumentami krajowymi, np. brytyjskimi czy polskimi.

Duża objętość Zaleceń ESH/ESC 2023 sprawiła, że w niniejszym komentarzu ograniczono się jedynie do streszczenia kluczowych tabel rekomendacyjnych i rycin, zachowując przede wszystkim zagadnienia dotyczące strategii leczenia nadciśnienia tętniczego oraz te, które znacznie różnią się od zaleceń PTNT 2019. Elementy Zaleceń ESH 2023 i PTNT 2019 wydrukowano czcionką zwykłą, a komentarz — czcionką **pogrubioną**. Komentarze te nie mają

charakteru oficjalnego stanowiska PTNT, a są jedynie wyrażeniem prywatnych opinii autorów.

1. Klasa rekomendacji

| | |
|-----|---|
| I | Procedura diagnostyczna lub lecznicza jest jednoznacznie przydatna lub korzystna i skuteczna, a potencjalne korzyści jednoznacznie przeważają nad potencjalnym ryzykiem na podstawie dowodów naukowych lub powszechnie przyjętej opinii |
| II | Nie jest pewne, czy procedura diagnostyczna lub lecznicza jest przydatna lub korzystna i skuteczna, a potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem na podstawie dowodów naukowych lub rozbieżnych opinii |
| III | Procedura diagnostyczna lub lecznicza jest nieprzydatna lub nieskuteczna lub potencjalne ryzyko przeważa nad potencjalnymi korzyściami na podstawie dowodów naukowych lub powszechnie przyjętej opinii |

Autorzy wytycznych ESH po raz pierwszy zdecydowali się na wprowadzenie klasy zaleceń i poziomu dowodów naukowych dotyczących poszczególnych zagadnień diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego w 2018 r. W obecnej wersji wprowadzono istotne uproszczenie, łącząc w klasę zaleceń II dotychczasowe klasy IIA, czyli „należy rozważyć”, i IIB: „można rozważyć”, ponieważ granica pomiędzy nimi była często trudna do określenia. To krok w dobrym kierunku. Warto zauważyć, że taką gradację rekomendacji w Zaleceniach PTNT wprowadzono już w 2019 r., nazywając ją regułą świateł drogowych. Jednocześnie nie wprowadzono zasady poziomu dowodów naukowych. Jest oczywiste, że wytyczne powinny uwzględniać zasady medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Jednak w niektórych aspektach nie jest to możliwe ze względu na brak odpowiednich badań. W takich wypadkach wskazówki dotyczące decyzji lekarskich opierają się na opinii ekspertów. Wprowadzenie pewnej deprecjacji konkretnych zaleceń opartych na opinii ekspertów jest zdaniem autorów dyskusyjne, ponieważ powoduje osłabienie przekazu dotyczącego niektórych z nich (np. kiedyś to osłabienie dotyczyło terapii skojarzonej i leków złożonych, obecnie — zagadnień przestrzegania zaleceń czy inercji terapeutycznej). Te przesłania, istotne z perspektywy podniesienia populacyjnej skuteczności leczenia NT, i tak z trudem przebijają się w świadomości lekarzy. Wydaje się, że zwrócenie uwagi w tekście zaleceń, czy konkretne wskazówki opierają się na badaniach EBM, czy na opinii ekspertów, byłoby wy-

starzające. Zalecenia dotyczące leczenia NT skierowane są, ze względu na rozpowszechnienie tej choroby, przede wszystkim do lekarzy rodzinnych i internistów i jednoznaczny przekaz w tabelach podsumowujących poszczególne zagadnienia jest istotną wartością takich zaleceń. Co ciekawe, analizując poszczególne tabele rekomendacyjne z Wytycznych ESH 2023, wiele zaleceń ma poziom dowodów C oparty na opiniach ekspertów.

2. Nowe zagadnienia i zmiany w Zaleceniach ESH 2023

Autorzy Wytycznych ESH 2023 wymienili aż 25 istotnych różnic w stosunku do poprzedniej wersji dokumentu. W rzeczywistości istotnych zmian czy uaktualnień jest niewiele i dotyczą one leczenia powikłań metabolicznych i kardiologicznych, a nie samej terapii NT. Wynika to z postępów w zakresie farmakoterapii, jaka jest udziałem takich dziedzin jak kardiologia czy diabetologia. Należy natomiast docenić omówienie, czego nie dokonano w poprzedniej wersji zaleceń ESH, wielu sytuacji szczególnych NT czy chorób towarzyszących.

Poniżej podano i opatrzone komentarzem tylko te zmiany, które w opinii autorów opracowania mają istotny charakter dla terapii NT, oraz wspomniane ważne uzupełnienia dotyczące indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

Nowe zagadnienia i zmiany w Zaleceniach ESH 2023 (wybór według opinii autorów komentarza):

1. Uaktualnienie kryteriów rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i docelowych wartości ciśnienia tętniczego.
2. Podniesienie rangi beta-adrenolityków (BB) jako jednej z podstawowych grup leków hipotensyjnych.
3. Modyfikacja podstawowego algorytmu leczenia hipotensyjnego.
4. Uaktualnienie algorytmów leczenia NT.
5. Uaktualnienie pozycji denerwacji tętnic nerkowych (RDN, *renal denervation*) w terapii hipotensyjnej.
6. Omówienie wpływu NT i terapii hipotensyjnej na demencję.
7. Uaktualnienie leczenia powikłań kardiologicznych NT [niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with*

preserved ejection fraction), migotanie przedsionków (MP)].

8. Uaktualnienie algorytmów leczenia NT u pacjentów z cukrzycą.
9. Wprowadzenie omówienia różnic w terapii wynikających z indywidualizacji terapii hipotensyjnej:
 - a) różne fenotypy NT,
 - b) różna płeć,
 - c) tętniak aorty,
 - d) wady zastawek serca,
 - e) nadciśnienie okołoperacyjne,
 - f) COVID-19,
 - g) NT u pacjentów onkologicznych,
 - h) NT u pacjentów z jaskrą,
 - i) NT u pacjentów pulmonologicznych,
 - j) NT u pacjentów z dną moczanową,
 - k) NT u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami zapalnymi.
10. Rekomendacje dotyczące prowadzenia pacjentów związane ze zjawiskami nieprzestrzegania zaleceń (*non-adherence*) i inercji terapeutycznej.

3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego i ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (s-n)

Autorzy zaleceń utrzymali dotychczasową klasyfikację NT na podstawie wartości ciśnienia tętniczego, która nadal nie uwzględnia zmian wprowadzonych w amerykańskich zaleceniach *American College of Cardiology* i *American Heart Association* (ACC/AHA) z 2017 r., w których zdefiniowano NT jako wartości ciśnienia równe 130/80 mm Hg lub wyższe. To rozsądna decyzja. Należy przypomnieć, że w zaleceniach amerykańskich ACC/AHA 2017 przyjęto nową klasyfikację ciśnienia tętniczego, zakładającą rozpoznanie NT od wartości ciśnienia 130/80 mm Hg, a przy wartościach od 140/90 mm Hg pozwalającą na rozpoznanie NT 2. stopnia. Podstawowe argumenty wskazują na większe ryzyko s-n u osób z ciśnieniem tętniczym powyżej 130/80 mm Hg w porównaniu z wartościami niższymi, a także na uzyskane w badaniu SPRINT korzyści związane z obniżaniem ciśnienia tętniczego 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, oznaczałoby stygmatyzowanie wielu

osób zasadniczo zdrowych, u których należałoby włączyć terapię hipotensyjną, jednocześnie w badaniu HOPE-3 nie wykazano korzyści terapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem tętniczym poniżej 140/90 mm Hg.

Warto podkreślić, że granica rozpoznania NT wynosząca 140/90 mm Hg jest swego rodzaju wartością arbitralną, opartą na wynikach badań wskazujących, że od tej wartości działania interwencyjne nefarmakologiczne i farmakologiczne przynoszą korzyści. Choć ryzyko s-n rośnie już od wartości ciśnienia > 115/75 mm Hg, to brakuje danych potwierdzających, by leczenie hipotensyjne u takich pacjentów je redukowało.

Aktualna klasyfikacja ESH 2023 jest niemal identyczna z tą zamieszczoną w Zaleceniach PTNT 2019 (tab. 1).

Jedyna różnica to dodanie relatywnie rzadkiej sytuacji fenotypowej izolowanego nadciśnienia rozkurczowego. Przy okazji tego uzupełnienia do klasyfikacji ESH 2023 wkraść się błąd logiczny, ponieważ dodanie obu kategorii nadciśnienia izolowanego sprawia, że nadciśnienie typowe (skurczowo-rozkurczowe) powinno być definiowane tylko jako podwyższenie wartości obu ciśnień, czyli „i” a nie „i/lub”, jak utrzymano w klasyfikacji z Zaleceń ESH 2023.

Ponadto w Zaleceniach ESH 2023 rekomenduje się określanie stadium NT:

- stadium 1. — NT bez uszkodzeń narządowych związanych z NT (HMOD, *hypertension-mediated organ damage*) i/lub przewlekła choroba nerek (PChN) w stadium 1./2.;
- stadium 2 — towarzyszące HMOD lub PChN w stadium 3. lub cukrzyca;
- stadium 3 — towarzysząca ChNS lub PChN w stadium 4. lub 5.

Ta pozornie nowa klasyfikacja była obecna już w Zaleceniach ESC/ESH 2018. Przedstawiono ją na rycinie dotyczącej oceny globalnego ryzyka s-n, co pozwalało lepiej oszacować sumaryczne ryzyko zdarzeń i zakończonych, i niezakończonych zgonem. Z tego względu również w Zaleceniach PTNT 2019 ten element klasyfikacji ujęto w znanej tabeli oceny globalnego ryzyka s-n opartej na badaniach Framingham, przy czym uznano, że towarzysząca cukrzyca z powikłaniami to także 3. stadium NT (tab. 2). Warto zauważyć, że ryzyko globalne od niskiego do bardzo wysokiego, przypisane poszczególnym stopniom NT nałożonym na stadia NT w Zaleceniach ESH 2023, nie zmieniło się w stosunku do wytycznych ESC/ESH 2018 i PTNT 2019.

Autorzy słusznie podkreślają istotny wpływ wieku na bezwzględne ryzyko s-n ocenione za pomocą skali Framingham. Na przykład wysokie ryzyko s-n u osoby poniżej 50. rż. odpowiada umiarkowanemu do wysokiego ryzyka u 70-latka (powyżej 7,5% ryzyka incydentu w s-n okresie kolejnych 10 lat). Czynnikiem wieku ujmując z kolei promowana w Zaleceniach ESH 2023 skala SCORE-2. Odnosząc tę skalę do polskiej populacji chorych na NT, warto podkreślić, że u każdego mężczyzny powyżej 40. rż. i każdej kobiety powyżej 55. rż. ryzyko s-n jest co najmniej wysokie. Należy także pamiętać, że skala ta nie nadaje się do oceny pacjentów z HMOD i/lub powikłaniami s-n, których współistnienie automatycznie klasyfikuje chorych do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka.

W Zaleceniach ESH 2023 wprowadzono kilka nowych czynników ryzyka s-n, takich jak mała masa urodzeniowa, stężenie lipoproteiny [Lp(a)], słabość (kruchość), niekorzystne następstwa ciąży, migracja i narażenie środowiskowe (zanie-

Tabela 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

| Kategoria | Ciśnienie skurczowe [mm Hg] | | Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg] |
|------------------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------|
| Ciśnienie optymalne | < 120 | i | < 80 |
| Ciśnienie prawidłowe | 120–129 | i/lub | 80–84 |
| Ciśnienie wysokie prawidłowe | 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 |
| Izolowane nadciśnienie rozkurczowe | < 140 | i | ≥ 90 |

Tabela 2. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r. i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2023 r.

| | Wartość CT [mm Hg] | | | |
|--|--|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | Wysokie prawidłowe CT 130–139/85–89 | NT 1. stopnia 140–159/90–99 | NT 2. stopnia 160–179/100–109 | NT 3. stopnia $\geq 180/110$ |
| 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 |

NT — nadciśnienie tętnicze; CT — ciśnienie tętnicze; PChN — przewlekła choroba nerek

czyszczenia i hałas). Ponieważ większość z nich jest niemodyfikowalna, uwzględnienie tych czynników ma małe znaczenie praktyczne. Warto przypomnieć, że przełomową zmianą w zakresie czynników ryzyka w zaleceniach ESC/ESH 2018 było wprowadzenie wartości przyspieszonej spoczynkowej akcji serca > 80 u/min. Aktualne polskie dane wskazują, że około 30% chorych na NT ma częstość akcji serca powyżej 80–85 u/min. To

tłumaczy podniesienie rangi leków beta-adrenolitycznych w aktualnej wersji wytycznych ESH, co omówiono w dalszej części opracowania.

4. Kryteria rozpoczęcia leczenia i docelowe wartości ciśnienia

W tabeli 3 przedstawiono adaptację kryteriów rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i docelowego

Tabela 3. Zmiany dotyczące rozpoczęcia terapii i ciśnienia docelowego w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2013 r. (zaznaczone czarnymi elipsami) nałożone na kryteria uwzględnione w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r.

| | NT skurczowo-rozkurczowe | | | | Izolowane nadciśnienie skurczowe |
|---|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|
| | Pacjent w wieku < 65 lat | Pacjent w wieku 65–80 lat | Pacjent w wieku > 80 lat | Pacjent z chorobą s-n, szczególnie ChNS | |
| Kryterium CT rozpoczęcia terapii | $\geq 140/90$ | $\geq 140/90$ | $\geq 160/90$ $\geq 140/90$ | $\geq 130/80$ | ≥ 140 |
| I° (pośredni) cel terapeutyczny CT skurczowe | < 140 | < 140 | < 150 | < 130 | $< 140^*$ |
| II° (ostateczny) cel terapeutyczny CT skurczowe | < 130 | < 130 | < 140 | < 130 | $< 130^*$ |
| CT niezalecane | < 120 | < 120 | < 120 | < 120 | $< 120^*$ |
| Cel terapeutyczny CT rozkurczowe | < 80 | < 80 | < 80 | < 80 | – |
| CT rozkurczowe niezalecane | < 70 | < 70 | < 70 | < 70 | – |

NT — nadciśnienie tętnicze; s-n — sercowo-naczyniowy; ChNS — choroba niedokrwienna serca; CT — ciśnienie tętnicze

Tabela 4. Kryteria rozpoczęcia terapii i ciśnienia docelowego według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r.

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

W przypadku izolowanego NT skurczowego w wieku podeszłym i bardzo podeszłym obowiązują kryteria rozpoczęcia terapii i docelowe oraz niezalecane wartości skurczowego CT odpowiednie do wieku. NT — nadciśnienie tętnicze; CT — ciśnienie tętnicze

oraz niezalecanego ciśnienia tętniczego z Wytycznych PTNT 2019, nanosząc zmiany wprowadzone w Zaleceniach ESH 2023, i dodano oryginalną tabelę z Wytycznych PTNT 2019 (tab. 4).

Zasadniczo w Wytycznych ESH 2023 utrzymano zalecenie z poprzedniej wersji rozpoczęcia terapii hipotensyjnej w przypadku ciśnienia > 140/90 mm Hg. W odróżnieniu do wytycznych amerykańskich nie zaleca się zatem farmakoterapii hipotensyjnej (podobnie Wytyczne PTNT 2019) u osób z ciśnieniem tętniczym wysokim prawidłowym. Wprowadzono jednak nową kategorię pacjentów z NT i chorobą s-n, szczególnie z chorobą niedokrwienną serca, u których zalecono rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od wartości ciśnienia przekraczającej 130/80 mm Hg. Wskazanie to oparto praktycznie na wynikach jednej metaanalizy, w której u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i średnim ciśnieniem skurczowym 138 mm Hg wykazano korzyści terapii hipotensyjnej w zakresie redukcji powikłań s-n, ale nie przeżycia pacjentów. To nowe wskazanie wydaje się dyskusyjne, szczególnie w kontekście bardzo wąskiego zalecanego przedziału ciśnienia, które należy utrzymać (pomiędzy 130/80 a 120/70 mm Hg). W Wytycznych PTNT 2019 wskazano po prostu na konieczność rozważenia takiego leczenia niezależnie od wyjściowej wysokości ciśnienia w przypadku powikłań s-n lub nerkowych [w praktyce chodzi o pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca (NS) lub nefropatią cukrzycową] w przy-

pisie do tabeli opisującej kryteria rozpoczęcia terapii hipotensyjnej. Jest oczywiste, że tacy pacjenci muszą otrzymać leki o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [inhibitor konwertazy angiotensyny (IKA) i/lub BB] lub zmniejszenie mikroalbuminurii [lek blokujący układ renina–angiotensyna (RA)], które jednocześnie są lekami hipotensyjnymi, jednak dawkowanie tych leków nie jest już determinowane koniecznością uzyskania wartości ciśnienia < 130/80 mm Hg. Kolejnym kontrowersyjnym nowym zaleceniem jest możliwość rozważenia terapii hipotensyjnej u pacjentów po 80. rż. z NT 1. stopnia, co oparto na opinii ekspertów, a jako jedyny argument podano fakt, że w badaniu HYVET osiągnięto średnio ciśnienie docelowe 144 mm Hg.

Pięć lat temu w Wytycznych ESC/ESH 2018 wprowadzono, a w ślad za nimi w Zaleceniach PTNT 2019, nowe, niższe wartości docelowe ciśnienia tętniczego, co stanowiło, obok rewolucyjnego algorytmu terapii hipotensyjnej, jedną z dwóch najważniejszych zmian w tym dokumencie. Warto przypomnieć, że zalecenia amerykańskie ACC/AHA 2017 były jeszcze bardziej radykalne, zalecając docelowe wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg u wszystkich pacjentów z NT, niezależnie od wieku. Opiswane często zastrzeżenia wobec badania SPRINT, którego wyniki były podstawowym argumentem do obniżenia docelowego ciśnienia tętniczego, sprawiły, że w zaleceniach europejskich, a w ślad za nimi w polskich, niższe docelowe

wartości ciśnienia tętniczego ograniczono do pacjentów w wieku poniżej 65 lat jako tzw. drugi cel terapeutyczny i wprowadzono warunek uzyskania ciśnienia tętniczego nie niższego niż 120/70 mm Hg.

Obecne Wytyczne ESH 2023 poszły w zakresie CT docelowego dalej, wskazując na konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg nie tylko u pacjentów młodszych, ale również w wieku podeszłym (65.–79. rż.), czyli w praktyce przyjmując punkt widzenia zaleceń amerykańskich ACC/AHA 2017. To ponownie zmiana dyskusyjna. Podkreślono, że oba badania, na których można oprzeć takie zalecenie, starsze badanie SPRINT i badanie STEP — jedyne, które ukazało się po 2018 r. — zawierają problemy interpretacyjne. W praktyce oparto się jedynie na wynikach nowych metaanaliz dotyczących ogólnej populacji pacjentów z NT. Co prawda w tekście Zaleceń ESH 2023 znajduje się obszerny rozdział poświęcony zastrzeżeniom wobec nadmiernego obniżania ciśnienia tętniczego, a w podsumowaniu rekomendacji docelowych wartości ciśnienia tętniczego pojawia się następujące zdanie: *osiągnięcie ciśnienia docelowego poniżej 130/80 mm Hg jest łatwiejsze u osób młodszych, a stanowi wyzwanie u starszych, szczególnie tych z towarzyszącymi chorobami, dlatego u tych ostatnich pacjentów cel terapeutyczny musi być indywidualizowany, a osiągnięcie ciśnienia poniżej wartości 130/80 mm Hg może być czasami niemożliwe lub niepożądane*, to jednak „w świat pójdzie” wskazanie z tabeli rekomendacyjnej, gdzie zalecenie postawiono twardo, co w konsekwencji może stać się przyczyną problemów związanych ze zbyt agresywną terapią hipotensyjną u wielu pacjentów w wieku podeszłym. Pewną zaletą niższych docelowych wartości ciśnienia u osób w wieku podeszłym jest natomiast ograniczenie inercji terapeutycznej.

Co ciekawe, wydane już po publikacji wyników badania SPRINT w Stanach Zjednoczonych *Wytyczne leczenia NT u pacjentów w wieku podeszłym American College of Physicians i American Academy of Family Medicine 2017*, opierając je na wynikach metaanalizy dotyczącej korzyści i ryzyka intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego, rekomendują u pacjentów w wieku podeszłym rozpoczynanie terapii przy wartościach ciśnienia skurczowego wyższych niż 150 mm Hg i dąże-

nie do wartości docelowych poniżej 150 mm Hg, a w przypadku przebytego udaru mózgu lub przemijającego udaru niedokrwienego (TIA, *transient ischemic attack*) poniżej 140 mm Hg i z dopuszczeniem takiego ciśnienia docelowego u osób z wysokim globalnym ryzykiem s-n po przedyskutowaniu z pacjentem bilansu potencjalnych korzyści i ryzyka.

Niezależnie od zastrzeżeń dotyczących zbyt niskich docelowych wartości ciśnienia tętniczego w pewnych grupach pacjentów praktyczna korzyść z ich wprowadzenia obejmuje zmniejszenie inercji terapeutycznej lekarzy w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli ciśnienie tętnicze bliskie wartości 140/90 mm Hg, ponieważ świadomość dopuszczalności ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg na pewno zwiększy pożądaną u pacjentów młodszych agresywność terapii hipotensyjnej.

Słusznie utrzymano zalecenie osiągnięcia celu terapeutycznego w ciągu 3 miesięcy, dla którego przeszkodą może być inercja terapeutyczna, a bardzo pomocne domowe pomiary ciśnienia i włączanie leczenia opartego na lekach złożonych. Jak wskazują wyniki badań, opóźnienie intensyfikacji leczenia o więcej niż 2,7 miesiąca zwiększa ryzyko incydentów s-n i zgonu o 18%.

5. Podstawowe grupy leków hipotensyjnych

Zwraca uwagę bardzo krótkie jak na rozmiary Zaleceń ESH 2023 omówienie poszczególnych grup leków. Prawdopodobnie wiąże się to z typowym dla wytycznych europejskich unikaniem eksponowania przewag jednych grup leków nad drugimi, również w obrębie podgrup leków, a także różnic pomiędzy poszczególnymi lekami z danej grupy, nawet w zakresie indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Ponieważ Zalecenia PTNT 2019 nie unikają takiego wartościowania, każdy z punktów poniżej wymaga krytycznego komentarza.

Podstawowe przesłania z Wytycznych ESH 2023 dotyczące głównych grup leków hipotensyjnych można streścić następująco:

1. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest istotniejsze niż wybór leku z określonej klasy, ponieważ korzyści z leczenia hipotensyjnego wiążą się przede wszystkim z redukcją ciśnienia tętniczego.

Zasada nadrzędnego imperatywu obniżenia ciśnienia tętniczego niezależnie od wyboru leków jest słuszna, jednak nie powinna zniechęcać, przy spełnieniu tego imperatywu, do wykorzystywania specyficznych właściwości plejotropowych poszczególnych leków czy grup leków w określonych sytuacjach klinicznych, czyli do indywidualizacji terapii hipotensyjnej. To dobry moment do przypomnienia unikalnej tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej z Zaleceń PTNT 2019, która w opinii autorów komentarza nie straciła na aktualności (tab. 5), a brakuje podobnej w Wytycznych ESH 2023, choć w poszczególnych rozdziałach elementy takiej indywidualizacji występują.

2. Pięć grup leków [IKA, antagoniści receptora angiotensyny II (AIIA, sartany), BB, antagoniści wapnia (AW) i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (DT/DTP)] uznaje się za podstawowe, ponieważ wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że skutecznie obniżają one ciśnienie tętnicze i zmniejszają ryzyko incydentów s-n. Z tego powodu leki z tych grup i ich skojarzenia rekomenduje się jako podstawę strategii leczenia hipotensyjnego.

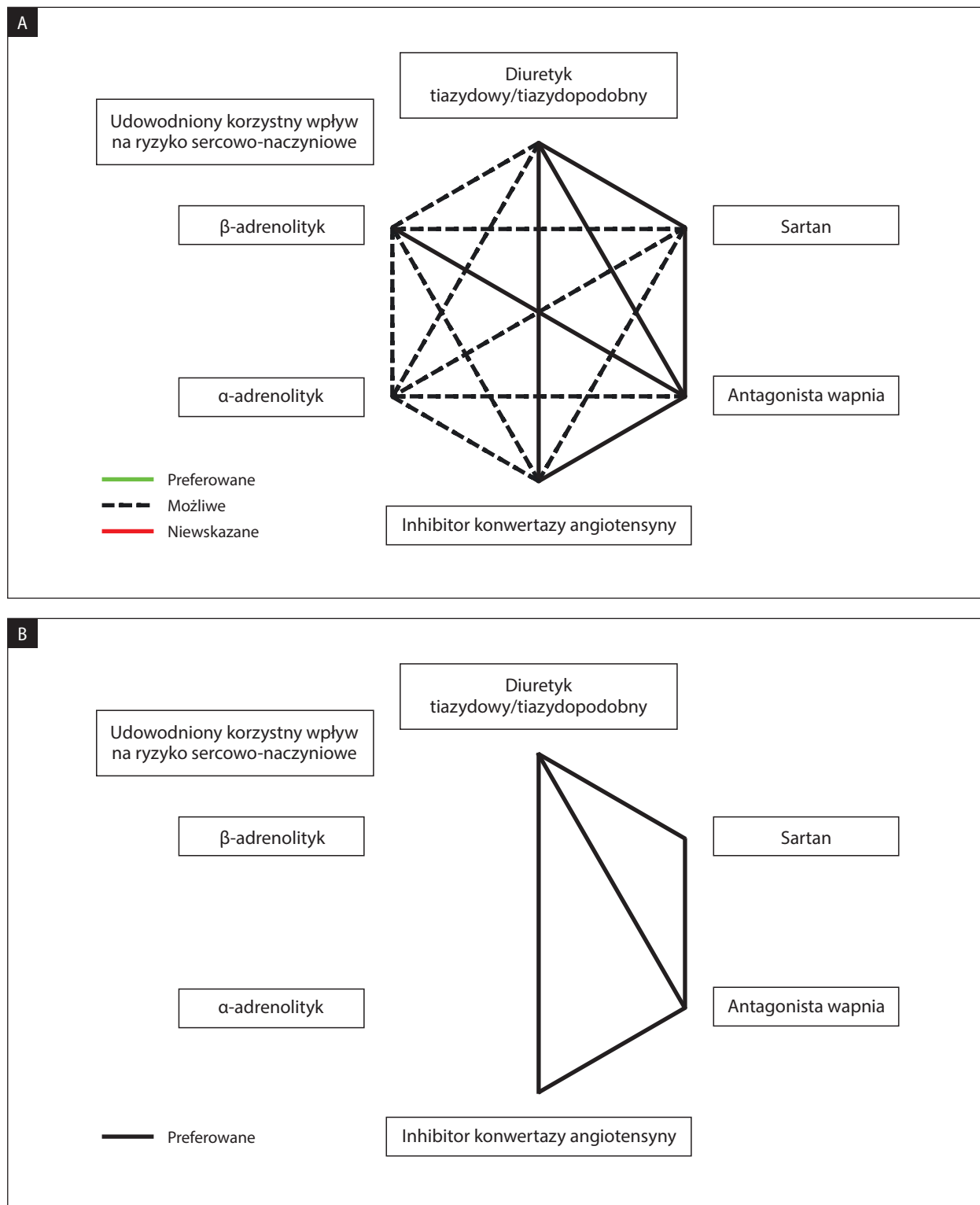
Zasadniczo utrzymano te same pięć podstawowych grup leków od lat posiadających ten status w Europie. Należy przypomnieć, że w 2002 r., po opublikowaniu wyników badania ALLHAT, alfa-adrenolityki straciły miano leków podstawowych, a od 20 lat nie pojawiła się żadna nowa grupa leków hipotensyjnych, która spełniałaby dwa kryteria: skutecznego obniżania ciśnienia tętniczego w monoterapii i redukcji częstości incydentów s-n i/lub śmiertelności. To niestety wyraz długoletniego braku postępu w farmakoterapii NT. Dawniej podstawowe grupy leków nazywano preparatami I rzutu, co ma nieco mniejsze znaczenie w dobie nowych algorytmów leczenia NT uwzględniających zastosowanie leków złożonych. Preferencje te dotyczą natomiast na pewno monoterapii w określonych sytuacjach klinicznych.

3. Preferowane kombinacje leków hipotensyjnych (ujęte poglądowo w formie rombu) to IKA lub sartan z AW lub DT/DTP, w mniejszym stopniu AW z DT/DTP, a dopuszczalne są połączenia BB z każdą z pozostałych grup podstawowych. Nie wskazane jest łączenie IKA z sartanem.

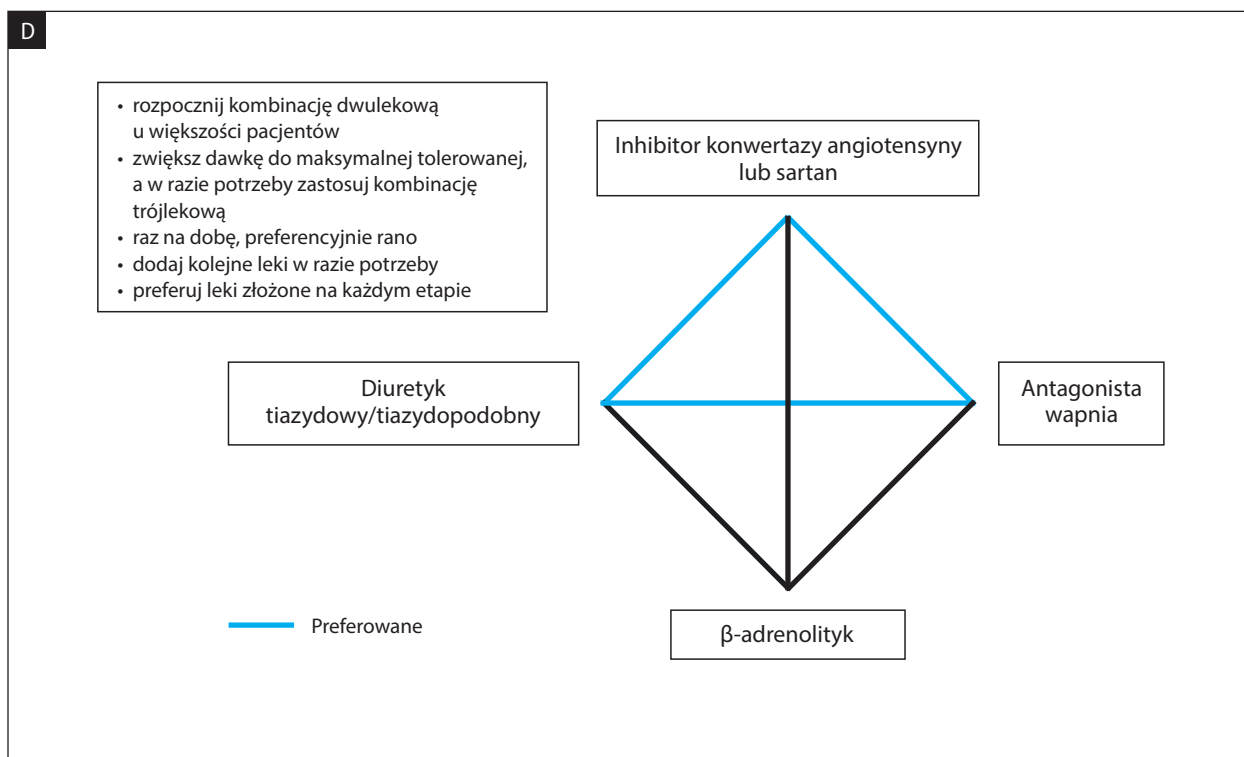
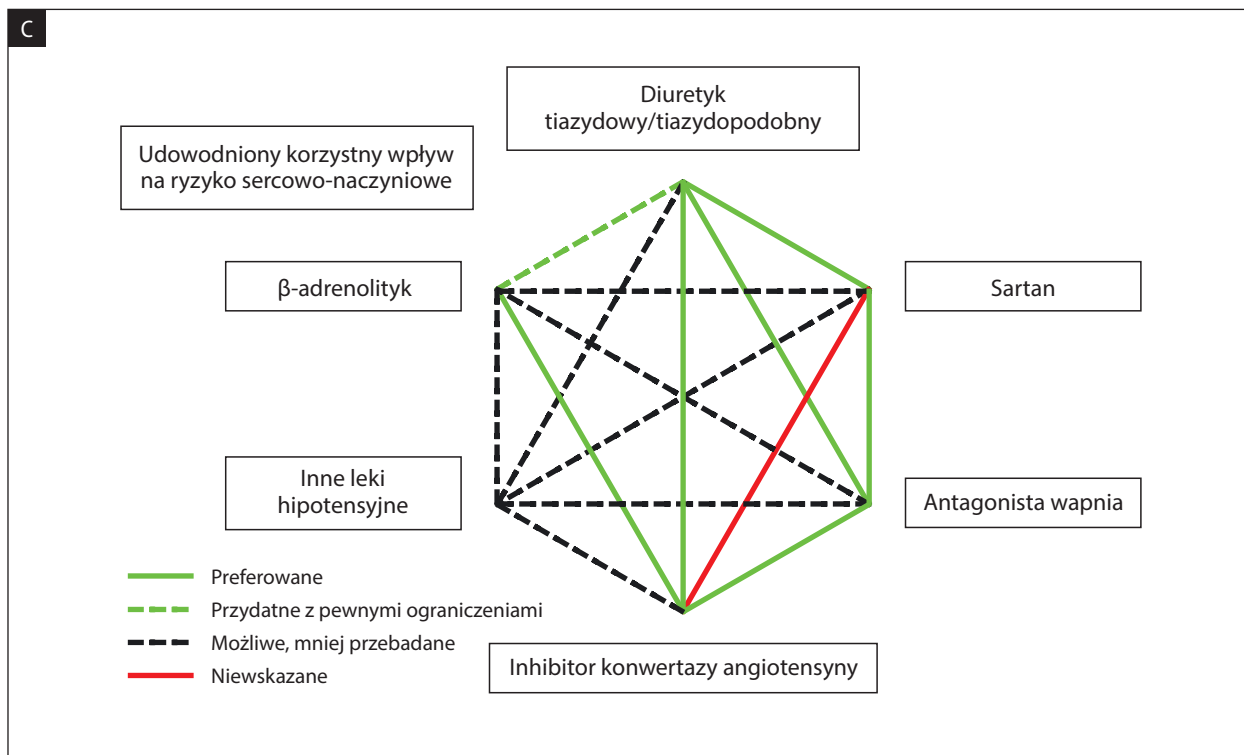
Wiedza na temat dopuszczalnych i niedopuszczalnych połączeń leków hipotensyjnych niewiele zmieniła się na przestrzeni lat. Praktycznie jedyna istotna modyfikacja to uznanie, po publikacji wyników badania ONTARGET, za niewskazane łączenia IKA z sartanem. Natomiast wartościowanie różnych połączeń i graficzny sposób ich przedstawienia zmienił się w kolejnych wydaniach zaleceń, zarówno publikowanych przez ESH, jak i PTNT. Historyczną ewolucję poglądów na temat łączenia leków hipotensyjnych zebrano na rycinie 1A–F. Preferowane, dopuszczalne i niewskazane połączenia leków hipotensyjnych najczęściej pojawiały się na rycinach w obecnych w zaleceniach europejskich i polskich w graficznej formie sześciokąta. Jednak w Zaleceniach ESH 2009 pojawił się także trapez (okres kwestionowania beta-adrenolityków jako leków I rzutu), a w Zaleceniach ESC/ESH 2018 rycina ta zupełnie zniknęła, zapewne, aby podkreślić uniwersalność nowego algorytmu: terapia dwulekowa — terapia trójlekowa. W obecnej edycji zaleceń ESH 2023 rycina powróciła, tym razem w postaci rombu, w którym wskazane połączenia to IKA lub sartan z AW lub DT/DTP, ale ponownie ujęto BB jako leki możliwe do łączenia z każdą z pozostałych grup. Analizując niewielkie różnice w zaleceniach ESH i PTNT, widać, że wytyczne europejskie bardziej promują te połączenia, w których przypadku przeprowadzono duże badania kliniczne, a wytyczne polskie premiuje także dostępność leków złożonych z danym połączeniem i przydatność danego połączenia w określonych grupach pacjentów, np. DT/DTP + AW dla osób starszych, czy też BB + AW dla młodych kobiet. Taka filozofia kierowała autorami „kolorowego diamentu” z Wytycznych PTNT 2019, który uwzględnił w połączeniach lekowych nie tylko ich zgodność farmakologiczną, EBM, ale także dostępność leków złożonych z podziałem na podstawowe (I rzutu) i szczególne. Nowością w tych polskich zaleceniach jest ujęcie na omawianej rycinie tak zwanych hybrydowych leków złożonych w jednej tabletkie (SPC, *single pill combination*), czyli połączenia leku/leków hipotensyjnych ze statyną. W tym względzie Zalecenia PTNT 2019 wyprzedziły nawet dostępność SPC ze statyną (ryc. 2).

Tabela 5. Tabela indywidualizacji terapii hipotensyjnej według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r.

| Stan kliniczny | DT/DTP | BB | DHP AW | Non-DHP AW | IKA | Sartany | AA | DP | MD |
|--|--------|-------|--------|------------|-----|---------|------|----|--|
| Przerost lewej komory serca | | | II | | I | I | | | I — lek pierwszego wyboru II — lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej |
| Choroba niedokrwieniowa serca | | I | II A | II B | I 1 | II C 2 | II D | | A — przy objawach dławicowych B — przy nietolerancji BB C — przy nietolerancji IKA |
| Niewydolność serca | II | I 3 | | | I | II C 4 | II | II | 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 lerkandipina 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/DTP — diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne; BB — β-adrenolityki DHP AW — dihydropirydynowi antagoniści wapnia Non-DHP AW — niedihydropirydynowi antagoniści wapnia IKA — inhibitory konwertazy angiotensyny AA — leki blokujące receptor angiotensyny AT1 DP — diuretyki pętlowe MD — metildopa |
| Migotanie przedsionków utrwalone | | I | | I | | | | | *SPC powinien zawierać dwa leki I wyboru lub lek I wyboru i lek II wyboru za wyjątkiem niewskazanych połączeń IKA + Sartan i BB + Non-DHP AW (SPC nie występuje) |
| Tachyarytmie | | I | | | | | | | |
| Tętniak aorty | | I | | | | | | | |
| Miażdżyca tętnic kończyn dolnych | | | I | | I | | | | |
| Przebyte udar | I 5 | | | | II | I | | | |
| Zespół metaboliczny | | | II | II | I | I | | | |
| Cukrzyca | II 5 | | II | | I 6 | I | | | |
| Pacjent z powikłaniami sercowo-naczyniowymi 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 | | | | | | | |
| Leki preferowane w I i w II rzucie | | | | | | | | | |

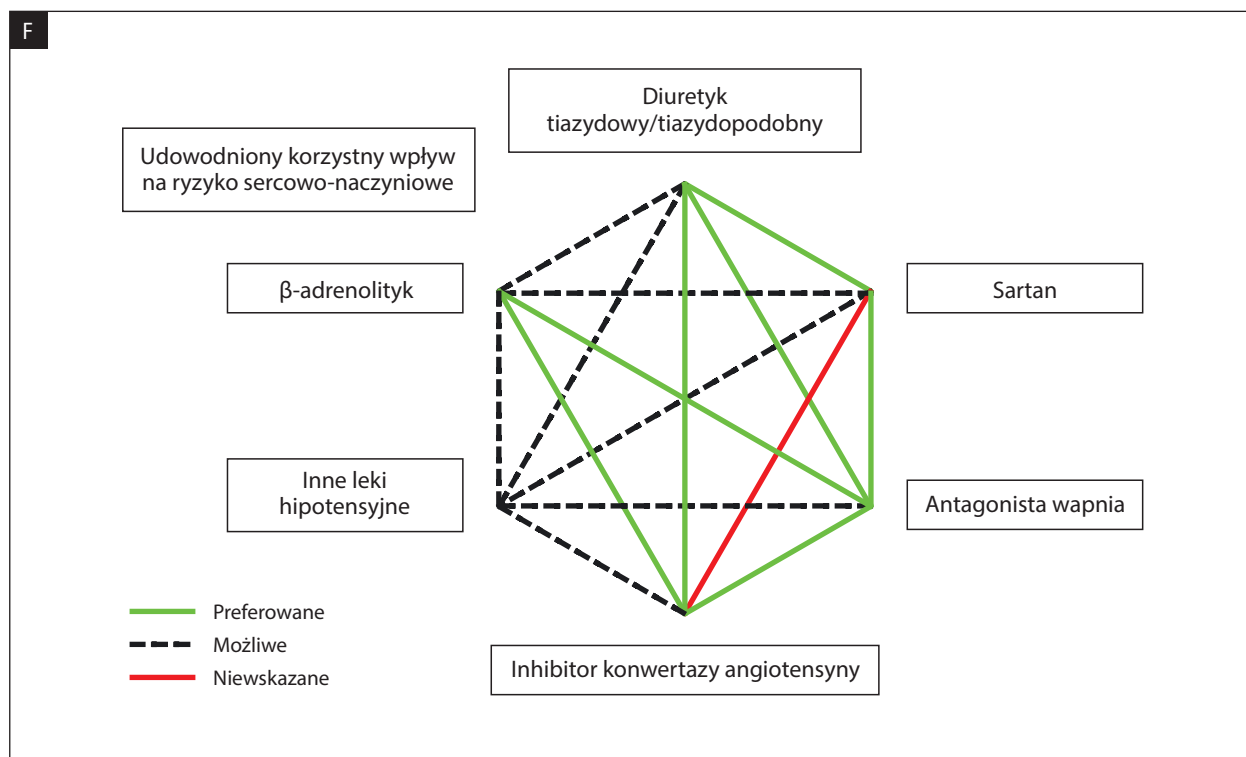
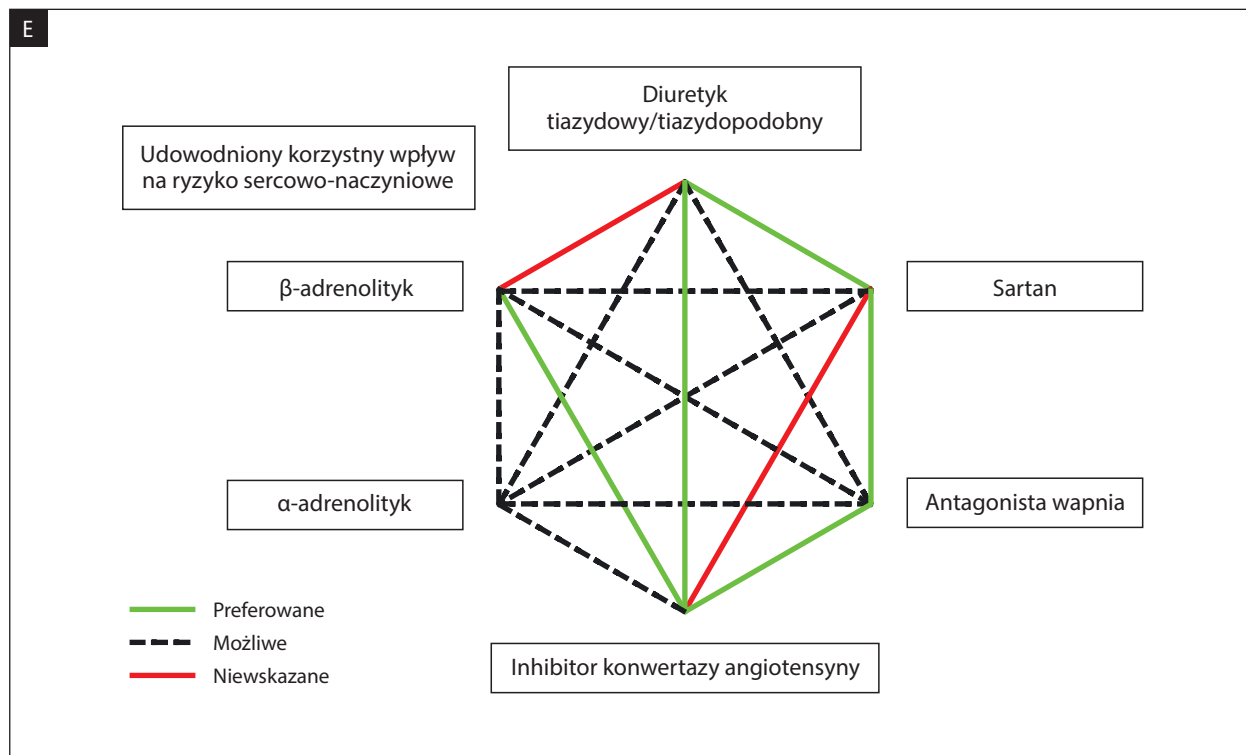


Rycina 1. Zmiany sposobu przedstawienia rangi połączeń leków hipotensyjnych w kolejnych edycjach wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). **A.** Zalecenia ESH 2007; **B.** Zalecenia ESH 2009; **C.** Zalecenia ESH 2013; **D.** Zalecenia ESH 2023; **E.** Wytyczne PTNT 2011; **F.** Wytyczne PTNT 2015

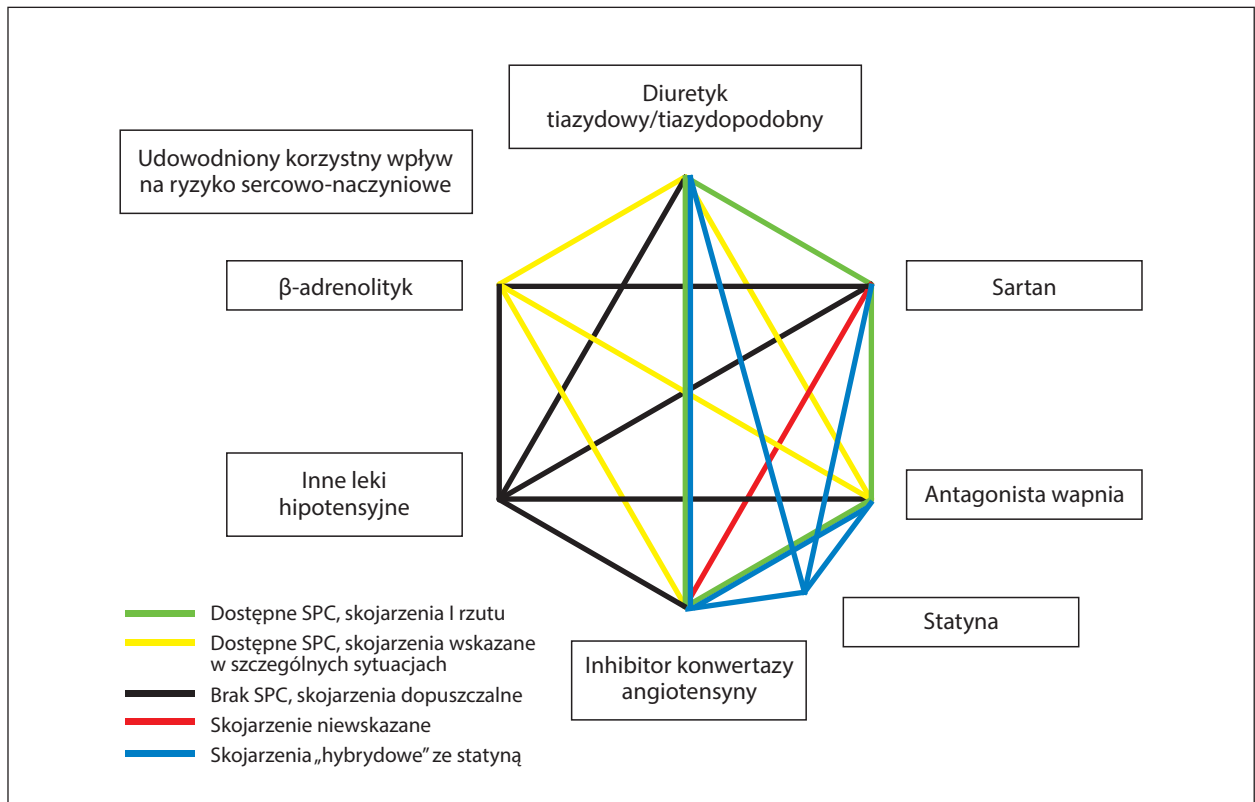


Rycina 1. kont. Zmiany sposobu przedstawienia rangi połączeń leków hipotensyjnych w kolejnych edycjach wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT).

A. Zalecenia ESH 2007; **B.** Zalecenia ESH 2009; **C.** Zalecenia ESH 2013; **D.** Zalecenia ESH 2023; **E.** Wytyczne PTNT 2011; **F.** Wytyczne PTNT 2015



Rycina 1. kont. Zmiany sposobu przedstawienia rangi połączeń leków hipotensyjnych w kolejnych edycjach wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). **A.** Zalecenia ESH 2007; **B.** Zalecenia ESH 2009; **C.** Zalecenia ESH 2013; **D.** Zalecenia ESH 2023; **E.** Wytyczne PTNT 2011; **F.** Wytyczne PTNT 2015



Rycina 2. Połączenia leków hipotensyjnych z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności leków złożonych w jednej tabletkie (SPC)

4. IKA i sartany traktowane są równoważnie pod względem osiągniętych korzyści. W przypadku IKA istnieje więcej dowodów z randomizowanych badań klinicznych, a terapia sartanami rzadziej powoduje objawy niepożądane.

Stanowisko ESH nie zmieniło się. W Wytycznych ESH 2023 zignorowano szeroko dyskutowane zagadnienie różnic pomiędzy IKA a sartanami w odniesieniu do redukcji ryzyka powikłań sercowych NT. Choć przytoczono metaanalizy van Vark, Savarese, Cheng, Burnett, w których wyraźnie wskazywano na przewagę IKA nad sartanami, to na podstawie dwóch metaanaliz — Gallo i budzącej wątpliwości ekspertów Messerliego — podtrzymano tezę o podobnych korzyściach stosowania obu tych grup, wskazując jednocześnie na lepszą tolerancję sartanów. Podstawowy zarzut wobec metaanalizy Van Vark z 2012 r. [przewaga IKA oparta jest na wynikach badań z zastosowaniem perindoprilu (ADVANCE, ASCOT, HYVET), w których często stosowano zdefiniowane leczenie skojarzone perindopilem z indapamidem lub amlodipiną] wydaje się wręcz przewagą przy obecnie obowiązują-

cym algorytmie leczenia NT z zastosowaniem w pierwszym kroku zdefiniowanych połączeń leków hipotensyjnych. Ponadto, w kolejnej metaanalizie, przeprowadzonej przez Savarese i wsp. z 2013 r., która porównując obie grupy leków w grupie chorych wysokiego ryzyka s-n, nie uwzględniała tych badań, ponownie wykazano większe korzyści stosowania IKA w zakresie redukcji ryzyka incydentów wieńcowych, NS i zgonów. Prawdopodobnie tych obserwacji dodatkowo wzmocniły 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. Co więcej, wiele aktualnych wytycznych ESC dotyczących pacjentów z często współistniejącymi z NT chorobami, na przykład: chorzy z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, pacjenci po zawale serca z obniżeniem odcinka ST lub bez takiego obniżenia czy chorzy z przewlekłą NS, także rekomenduje IKA jako leki z wyboru, a sartany pozycjonuje jako leki, które powinny być stosowane wyłącznie przy przeciwwskazaniu lub nietolerancji IKA.

Z tych względów w Zaleceniach PTNT 2019 przyjęto zasadę, zgodnie z którą IKA powinny być preferowane u pacjentów z wysokim ryzykiem s-n, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, a różnica ta nie jest tak istotna u pacjentów bez powikłań s-n, czyli przy niskim/umiarkowanym ryzyku s-n. Warto przypomnieć, że według wytycznych prewencyjnych ESC 2021 Polska należy do krajów wysokiego ryzyka s-n i statystycznie każdy mężczyzna z NT w wieku 40+ i każda kobieta z NT w wieku 55+ to chorzy wysokiego ryzyka s-n z preferencją do stosowania IKA lub częściej leków złożonych uwzględniających IKA, a sartany powinny być stosowane w tych grupach chorych wyłącznie przy nietolerancji IKA przez pacjentów. Zasadność tej rekomendacji znajduje odzwierciedlenie także w oficjalnych wskazaniach do stosowania części sartanów w Stanach Zjednoczonych, które powinny być stosowane u chorych wysokiego ryzyka tylko w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do IKA. IKA mają dobrze udokumentowane działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe, antyproliferacyjne, a leki te wpływają silniej niż sartany na hamowanie procesów zapalnych ocenianych na podstawie stężeń markerów takich jak białko C-reaktywne (*C-reactive protein*), interleukina 6 (IL-6, *inteleukin 6*), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*). Ten pozahipotensyjny efekt osiągany jest w dużej mierze poprzez dodatkowy mechanizm bradykininowy.

Trudno się również zgodzić z tezą z Wytycznych ESH 2023, że grupa IKA jest grupą jednorodną. Istnieje tu co prawda wspólny mechanizm działania, ale poszczególne molekuly różnią się między sobą powinowactwem do tkankowego układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), długością działania oraz dowodami na korzyści kliniczne w różnych populacjach chorych, które udokumentowano w dużych randomizowanych badaniach. Z tego powodu w Zaleceniach PTNT 2019 pojawia się druga istotna różnica — zakwestionowanie efektu klasy wśród leków blokujących układ RAA ze wzmocnieniem pozycji perindoprilu (wspomniane już metaanalizy i badania) i zofenoprilu (przewaga nad ramipilem w badaniu SMILE-4) kosztem tego ostatniego leku. Obie te kwestie znalazły odzwierciedlenie w przytoczonej wyżej tabeli 5 indywidualizacji terapii hipotensyjnej.

5. AW to heterogenna grupa leków dzieląca się na dihydropirydynowe (DHP) — naczynioselektywne i niedihydropirydynowe (non-DHP). Leki tej grupy są powszechnie stosowane w terapii hipotensyjnej i szczególnie efektywne u osób rasy czarnej i osób w wieku podeszłym.

W Wytycznych ESH 2023 nie wyróżniono żadnej z podgrup AW. W opinii autorów komentarza zwrócenie uwagi na podgrupę DHP antagonistów wapnia ma charakter bardzo praktyczny. Większość udanych, dużych badań klinicznych poświęconych AW uwzględniała amlodipinę i lek ten wykazywał 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 terapii. Takie połączenia zapewniają wysoką skuteczność, a obecność IKA w połączeniu istotnie zmniejsza odsetek obrzęków kostek, typowych działań niepożądanych dla antagonistów kanału wapniowego. Natomiast rozpoczęcie terapii niepowikłanego NT od non-DHP antagonisty wapnia (werapamil, diltiazem) nie jest w zasadzie praktykowane. Warto przypomnieć, że odmiennością Zaleceń PTNT 2019 w porównaniu z Wytycznymi ESH 2023 jest również wskazanie alternatywy dla amlodipiny w postaci lacidipiny i lerkanidipiny, które w trudnym do wyjaśnienia mechanizmie (zapobieganie degranulacji mastocytów, odmienny w porównaniu z amlodipiną wpływ na naczynia przed- i zawłóscinkowe), rzadziej powodują typowe dla tej podgrupy leków obrzęki kostek. W Zaleceniach PTNT 2019 po raz pierwszy zwrócono uwagę na nefroprotektoryjne działania lerkanidipiny wśród tej podgrupy leków (badania DIAL, Red LEVEL, ZAFRA), co — podobnie jak w przypadku leków z innych grup — znalazło wyraz w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej u pacjentów z towarzyszącą nefropatią.

6. DT i DTP traktuje się równoważnie pod względem osiąganych korzyści. Wnioski z niektórych metaanaliz wskazujące na przewagę DTP uznano za niewystarczające.

Również w odniesieniu do DT stanowisko ESH 2023 jest odmienne od wymienionego w Zaleceniach PTNT 2019, w których przyjęto zasadę pre-

ferowania podgrupy DTP. Pierwsze sygnały kwestionujące przydatność klasycznych DT w terapii hipotensyjnej napłynęły 10 lat temu ze Stanów Zjednoczonych, a więc z kraju, w którym przez wiele lat rekomendowano rozpoczynanie terapii hipotensyjnej u pacjentów z NT niepowikłanym zawsze od tej grupy leków. W odniesieniu do hydrochlorotiazydu (HCTZ) podnoszono brak dowodów z dużych badań klinicznych w nadciśnieniu na jego skuteczność w obecnie stosowanych małych dawkach w prewencji sercowo-naczyniowej (Kaplan, Messerli), krótszy od diuretyków tiazydopodobnych czas działania (Chalmers) i niską skuteczność hipotensyjną (Messerli). Autorzy Wytycznych ESH 2023 podkreślają w omawianym rozdziale, że DTP, takie jak indapamid i chlortalidon, są silniejsze i wykazują dłuższe działanie hipotensyjne w stosunku do HCTZ. Po ukazaniu się metaanalizy Messerliego dotyczącej tego ostatniego zagadnienia eksperci PTNT 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 rozpoczynania terapii hipotensyjnej od indapamidu, w razie wskazań do DT. 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 ponownie znalazło odzwierciedlenie w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Pozycję indapamidu wzmacniają także wyniki opublikowanej w 2023 r. metaanalizy Chalmersa (badania PATS, PROGRESS, HYVET, ADVANCE), w której potwierdzono korzystny wpływ terapii z zastosowaniem indapamidu na redukcję ryzyka s-n). Kwestia preferowania DTP ma nieco mniejsze znaczenie w NT niepowikłanym z uwagi na algorytmy leczenia zakładające stosowanie od początku leków złożonych, w tym także DT w skojarzeniu z lekiem blokującym układ RAA. W takim skojarzeniu niekorzystny profil metaboliczny i elektrolitowy HCTZ jest mniej wyrażony, ale pewnym ograniczeniem pozostaje długość działania HCTZ w połączeniu. Tym niemniej warto zadać dwa pytania: czy w kontekście przytoczonych

nych danych nie należałoby przynajmniej odwrócić kolejności i mówić o DTP/DT zamiast o DT/DTP w oficjalnych rekomendacjach i czy przewaga indapamidu nad HCTZ powinna być także brana pod uwagę w doborze dwu- i trójskładnikowych leków złożonych.

7. BB są pełnoprawną podstawową grupą leków hipotensyjnych i powinny być stosowane od początku lub na określonym etapie, zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi, w przypadku towarzyszącej:
- NS z upośledzoną frakcją wyrzutową (HFrEF);
 - przewlekłej choroby niedokrwiennej serca;
 - MP w celu kontroli rytmu serca.
- Należy również rozważyć zastosowanie BB jako preferencyjnego leku hipotensyjnego m.in. w przypadku:
- kobiet w wieku prokreacyjnym, szczególnie planujących ciążę oraz kobiet w ciąży;
 - NT z tętnem spoczynkowym > 80/min, w tym u osób zespołem hiperkinetycznym serca;
 - pozajelitowo w stanach nadciśnieniowych nagłych i pilnych;
 - w NT w okresie okołoperacyjnym, w tym u pacjentów po poważnych operacjach pozasercowych;
 - nadmiernej reakcji presyjnej na wysiłek fizyczny i stres;
 - zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej i nadciśnienia ortostatycznego;
 - towarzyszącego obturacyjnego bezdechu sennego;
 - towarzyszącej marskości wątroby z żylakami przełyku, w tym nawrotowo krwawiącymi;
 - towarzyszącej jaskry;
 - tyreotoksykozy w przebiegu nadczynności tarczycy.

Zalecenia ESH 2023 na pewno podniosły rangę BB w stosunku do wersji z 2018 roku i autorzy niniejszego komentarza oceniają to jako krok w dobrym kierunku. Wyrazem tego jest umieszczenie w podstawowym algorytmie leczenia informacji, że BB mogą być stosowane w monoterapii oraz na każdym etapie terapii skojarzonej w wielu sytuacjach klinicznych, nie tylko tych związanych z powikłaniami sercowymi. Wskazania te wymieniono w zaleceniach w dodatkowej tabeli. Zwraca uwagę, że sytuacje te obejmują nie tylko powikłania NT (np. chorobę s-n) i choroby towarzyszące (np. jaskrę), ale także określone fenotypy NT (np. NT kiperkinetyczne czy NT u kobiet w wieku prokre-

acyjnym). Zapewne eksperci ESH skonstatowali, że wskazania te są tak częste (np. polskie dane wskazują, że akcja serca powyżej 80–85 u/min występuje u około 30% chorych z NT), że BB muszą być ujęte w głównym algorytmie terapii hipotensyjnej, ponieważ realnie są jedną z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych.

Nadal w zaleceniach ESH brakuje jasnego stanowiska wobec różnicowania wskazań do zastosowania nowoczesnych BB beta1-selektywnych (bisoprolol) i wazodilatacyjnych (nebiwolol). Jak zwykle w zaleceniach europejskich przyczyną tego jest brak dużych badań klinicznych tych dwóch preparatów w NT. Trzeba przy tym jasno powiedzieć, że takich badań już nie będzie, a mimo to te dwa leki już dominują w użyciu w większości krajów. W Zaleceniach PTNT 2019 wprowadzono istotne modyfikacje w kwestii wyboru BB. Obok dotychczas (PTNT 2015) preferowanych preparatów wazodilatacyjnych (w praktyce nebiwololu) dodano preparaty klasyczne wybitnie kardioselektywne (w praktyce bisoprolol). Zalecone w poprzednich wytycznych PTNT preferowanie w terapii hipotensyjnej BB wazodilatacyjnych (karwedilol, nebiwolol) wśród leków tej grupy wzbudziło pewne dyskusje w gronie ekspertów ze względu na to, że argumenty oparte są 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 aorcie oddziałującego bezpośrednio na narządy docelowe ma istotniejszy wpływ na ryzyko incydentów s-n niż ciśnienie obwodowe, a klasyczne BB kardioselektywne 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 BB w redukcji ryzyka udaru mózgu. Pod względem hemodynamicznym przyczyną mniejszej efektywności klasycznych BB w obniżaniu ciśnienia centralnego może być zwolnienie czynności serca i brak efektu wazodilatacyjnego, a nawet ten-

dencja do wazokonstrykcji naczyniowej (blokada receptorów beta-2). Pod względem klinicznym argumenty te zostały wzmocnione przez wyniki metaanalizy Bangalore, w której zwolnienie czynności serca pod wpływem terapii klasycznymi BB u pacjentów z NT w dużych badaniach klinicznych (lecz nie u tych z NS i/lub chorobą niedokrwioną serca) wiązało się z wyższym ryzykiem s-n. BB wazodilatacyjne w mniejszym stopniu zwalniają czynność serca i nie prowadzą do wazokonstrykcji naczyniowej, co wyjaśnia ich korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia. Większość ekspertów PTNT uznała, że te argumenty są na tyle istotne, by nadal rekomendować BB wazodilatacyjne w razie wskazań do zastosowania leku tej grupy w monoterapii hipotensyjnej, co ma miejsce u pacjentów młodych. W zaleceniach PTNT 2019 ta preferencja została ograniczona do pacjentów z wolniejszą czynnością serca, a podwyższona czynność > 80 u/min skłania do zastosowania klasycznego BB wybitnie kardioselektywnego. Precyzyjnie wymieniono również sytuacje kliniczne pacjentów z NT, które skłaniają 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 niedokrwioną serca — z perindoprilem (połączenie BB z IKA rekomenduje się w Wytycznych ESH 2023 jako preferencyjne u chorych ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym). Natomiast nebiwolol występuje w SPC z HCTZ, w połączeniu do ewentualnego zastosowania w przypadku towarzyszącej NS.

8. Do dodatkowych grup leków hipotensyjnych należą: antagoniści aldosteronu (AA) o budowie steroidowej, diuretyki pętłowe (DP), alfa1-adrenolityki (AB), centralne sympatykolytyki i leki wazodilatacyjne.

Lista dodatkowych grup leków hipotensyjnych nie zmieniła się, co jest kolejnym dowodem stagnacji w farmakoterapii NT. Oczywiście są one wykorzystywane dopiero w III–VI rzucie, czyli w NT opornym, i tam będą omówione. Praktycznie jedynym indywidualnym wskazaniem do stosowania w I rzucie preparatu spoza pięciu podstawowych

grup jest NT w ciąży, wówczas lekiem preferowanym jest alfa-metyldopa.

Warto natomiast zwrócić uwagę na wzrastającą już od Wytycznych ESH 2018 rolę określonych preparatów leków moczopędnych nietiazydowych w szczególnych wskazaniach w NT. Wśród AA dotyczy to spironolaktonu w NT opornym i wśród DP torasemidu w przypadku z NT z towarzyszącą niewydolnością nerek i nadciśnienia opornego. Szerzej na ten temat w komentarzu dotyczącym NT opornego.

9. W chorobach współistniejących (powikłania sercowe) stosuje się również antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) i nie-steroidowych antagonistów aldosteronu.

Po raz pierwszy w Zaleceniach ESH 2023 wspomniano o dodatkowych klasach leków, które nie są zarejestrowane do leczenia NT, ale stosuje się je w przypadku powikłań sercowych i metabolicznych NT. Wynika to z uwzględnienia flozyn i ARNI w wytycznych towarzystw kardiologicznych i diabetologicznych. Kwestię tę omówiono w komentarzu do odpowiednich podrozdziałów.

6. Ogólny algorytm terapii hipotensyjnej

Główne założenia podstawowego algorytmu terapii hipotensyjnej można streścić następująco:

1. Rozpoczęcie terapii od kombinacji dwulekowej rekomenduje się dla większości pacjentów. Preferowane połączenie powinno składać się z leku blokującego układ RAA (IKA lub sartan) oraz AW lub DT/DTP. Można też użyć innych kombinacji z pięciu podstawowych grup leków.
2. Rozpoczęcie od monoterapii można rozważyć u pacjentów z NT 1. stopnia o niższych wartościach ciśnienia tętniczego (< 150/95 mm Hg), pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i bardzo wysokim ryzykiem s-n oraz u pacjentów w bardzo podeszłym wieku z zespołem kruchości.
3. Jeśli nie zostanie osiągnięte ciśnienie docelowe za pomocą terapii dwulekowej w maksymalnych tolerowanych dawkach obu leków, należy zastosować kombinację trójlekową, zazwyczaj inhibitor RAA + AW + DT/DTP.

4. SPC powinny być preferowane na każdym etapie terapii hipotensyjnej, tzn. przy rozpoczęciu i na kolejnych etapach intensyfikacji leczenia.
5. Jeśli nie zostanie osiągnięte ciśnienie docelowe za pomocą terapii trójlekowej, należy zintensyfikować leczenie zgodnie z rekomendacjami dla NT opornego.

W aktualnym dokumencie w porównaniu z Wytycznymi ESC/ESH 2018 i Zaleceniami PTNT 2019 zasadniczy schemat leczenia nie uległ zmianie (ryc. 3). Tym niemniej na podstawowej rycinie można dostrzec wiele zniuansowanych uzupełnień (zaznaczonych cyframi 1–6, których większość autorzy niniejszego opracowania oceniają pozytywnie.

1, 2 — autorzy podkreślają, że zastosowanie w I etapie terapii dwulekowej, a w II etapie trójlekowej zapewnia kontrolę ciśnienia tętniczego u odpowiednio 60% i 90% pacjentów. Ta informacja jest bardzo motywująca dla lekarzy i pacjentów i już sama w sobie powinna zmniejszyć inercję terapeutyczną, a zwiększyć przestrzeganie zaleceń.

3 — w III etapie leczenia użyto sformułowania „dodaj dalsze leki”, podczas gdy w wersji Wytycznych ESC/ESH 2018 rekomendowano spironolakton. Ta niezrozumiała zmiana zostanie skomentowana przy omawianiu zagadnienia NT opornego. W Wytycznych PTNT 2019 schemat podstawowy leczenia zakończono po prostu na etapie kombinacji trójlekowej.

4 — możliwość zastosowania BB w monoterapii i na każdym etapie terapii skojarzonej według wskazań szczególnych, ale i zdaniem autorów komentarza u osób młodych z podwyższoną czynnością serca > 80/min. została na schemacie wyekspozowana. Wzmacnia to słusznie pozycję tej grupy leków, co omówiono we wcześniejszej części opracowania.

5 — na etapie terapii dwulekowej pojawiło się zalecenie zwiększania dawek leków do maksymalnych tolerowanych, czego nie było w wersji Zaleceń ESC/ESH 2018. Należy przypomnieć, że już w Wytycznych PTNT 2019 założono w schemacie leczenia dwie drogi, właśnie zwiększenie dawek leków do pełnych lub dodanie leku trzeciego, preferencyjnie w postaci SPC. Podobne rozwiązanie przyjęły w 2020 r. wytyczne Światowego Towarzystwa Hipertensjologicznego (ISH, *International Society of Hypertension*).

6 — podkreślenie w schemacie terapii hipotensyjnej preferowania na każdym etapie SPC jest zdecydowanie słuszne. Autorzy szeroko omawiają w tekście wytycznych, że podstawowym powodem większej skuteczności terapii hipotensyjnej za pomocą SPC dwu- i trójlekowych jest poprawa przestrzegania zaleceń przez pacjentów i zmniejszenie inercji terapeutycznej wśród lekarzy.

Jak zwykle w wytycznych europejskich w omówieniu SPC brakuje odniesienia do konkretnych skojarzeń lekowych. Na usprawiedliwienie trzeba powiedzieć, że jest to o tyle trudne, że w poszczególnych krajach europejskich różna jest dostępność określonych SPC. W Polsce w ostatnich latach osiągnięto istotny postęp w dostępności SPC. Ponieważ przyszłość terapii hipotensyjnej należy do SPC, w Zaleceniach PTNT 2019 umieszczono ważne zdanie: *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 w ostatnich latach lepiej zapewniał dostępność leków SPC pozwalających zrealizować każdy z tych algorytmów, opartych na IKA, a konkretnie na jednym z nich — perindoprilu. W obrębie IKA lek ten nie ma konkurencji w zakresie dostępności typowych SPC dwu- i trójlekowych o różnych dawkach preparatów składowych. Autor koordynujący Wytyczne PTNT 2019 podczas wykładów nazywa często ten fenomen „ciągiem technologicznym perindoprilu”. Co więcej, jako jedyny lek blokujący układ RAA perindopril był dostępny w formie SPC wraz z DTP (indapamid), dostępne są również SPC nietypowe, a przydatne w szczególnych sytuacjach — połączenie z BB (pacjent kardiologiczny) czy połączenia w dawkach subpodstawowych (pacjent w wieku podeszłym). Obecnie dostępne jest również SPC trójlekowe: połączenie amlodipiny z HCTZ i ramipilem, jednak krótki czas działania IKA w tym leku złożonym sprawia, że przy dawkowaniu rannym, a taka jest naturalna pora dla leków złożonych, połączenie to jest kontrowersyjne pod względem farmakokinetycznym. Optymalne leki składowe SPC powinny zapewniać całodobową kontrolę ciśnienia, a taką wśród połą-

czeń na bazie IKA zapewnia skojarzenie amlodipiny z lisinopilem lub perindopilem.

W przypadku sartanów nie ma tak wyraźnego lidera. Aktualnie olmesartan, telmisartan i walsartan są dostępne w formie SPC dwu- i trójlekowych. Nowością wśród dwulekowych SPC na bazie sartanu jest skojarzenie długodziałającego telmisartanu z DTP (indapamidem). Dotychczasowe SPC oparte na sartanie zawierały HCTZ.

Na pewno do poprawy częstości stosowania SPC jako leków stosowanych podczas rozpoczęcia terapii hipotensyjnej przyczyni się wprowadzona przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) od lipca 2023 r. deregulacja w zakresie przepisywania leków hipotensyjnych w formule SPC: większość z nich uzyskała nowe wskazanie refundacyjne poza charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), które określono jako *dotatkowo, nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL*. Oznacza to, że obecnie większość SPC można stosować w zgodzie z polskim prawem od początku terapii hipotensyjnej, a nie tylko — jak dotychczas — we wskazaniach substytucyjnych dawek ekwiwalentnych.

7. Leczenie hipolipemizujące

Zaproponowane w Wytycznych ESH 2023 postępowanie hipolipemizujące w NT pozostawia duży niedosyt, biorąc pod uwagę zwłaszcza objętość całego dokumentu. Jest ono zdecydowanie zbyt ograniczone jak na postęp wiedzy, który dokonuje się w lipidologii. Można założyć, że takie ujęcie tych zagadnień z góry wskazuje, że będzie to zasadnicza różnica z Wytycznymi ESC 2024, które zapewne w tej grupie pacjentów zaproponują postępowanie tożsame z wcześniej opublikowanymi wytycznymi ESC dotyczącymi prewencji, ostrych zespołów wieńcowych czy kardiadiabetologii — czyli bardziej obszerne, bardziej szczegółowe, uwzględniające szerzej nowe cele leczenia, nowe możliwości terapeutyczne.

Na początku rozważań warto zauważyć, że towarzystwa hipertensjologiczne tradycyjnie pozostają w tyle za towarzystwami kardiologicznymi w zakresie ustalania celów leczenia chorych z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*). O ile już w 2018 r. Sekcja Farmakoterapii Serco-

Tabela 6. Wytyczne dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) ogłoszone w latach 2018–2020 przez: Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i *European Atherosclerosis Society* (EAS) oraz *International Society of Hypertension* (ISH)

| Zalecenia towarzystw a kategoria ryzyka | 2018/2019 SFSN PTK/PTNT | 2019 ESC/EAS | 2020 ISH |
|---|----------------------------------|--|---|
| Ekstremalnie wysokie | < 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l) | < 40 mg/dl (< 1 mmol/l)* <small>*Tylko dla tych z drugim incydem s-n w przeciągu 2 lat, pozostających na maksymalnej tolerowanej dawce statyny/terapii opartej na statynie</small> | |
| Bardzo wysokie | LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) | LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) | LDL < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)* <small>*< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) tylko dla tych z NT i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca</small> |
| Wysokie | < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) | < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) | < 100 mg/dl (< 1,8 mmol/l) |
| Średnie | < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) | < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) | < 115 mg/dl (< 2,6 mmol/l) |
| Niskie | < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l) | < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l) | |

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

wo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) zaproponowała epokową zmianę tych celów dla LDL-C, w maju 2019 r. powtórzyły je i inkorporowały Zalecenia PTNT 2019, a w sierpniu 2019 r. te zalecenia hipolipemizujące potwierdziła ESC (cele w grupach bardzo wysokiego, wysokiego, średniego, niskiego ryzyka odpowiednio dla LDL-C: < 55 mg/dl, < 70 mg/dl, < 100 mg/dl, < 115 mg/dl), Wytyczne ISH 2020 przeniosły nas znów w czasie, proponując progi: < 70 mg/dl, < 100 mg/dl oraz < 115 mg/dl dla chorych z grup bardzo wysokiego, wysokiego i średniego ryzyka. To zamieszanie wykreowane w 2020 r. przez ISH zilustrowano w tabeli 6.

W Wytycznych ESH 2023 w I klasie zaleceń jest mowa o „wyznaczeniu celu leczenia zgodnego z kategorią ryzyka sercowo-naczyniowego”, a więc można uznać, że nie popełniono błędnego określenia celów ISH w 2020 r., niestety w punkcie tym nie określono docelowych wartości LDL-C, co zdaniem autorów niniejszego komentarza jest błędne.

W Wytycznych ESH 2023 de facto cztery zalecenia postępowania hipolipemizującego uzyskały I klasę („zielony kolor” zalecenia) i do wszystkich czterech sformułowań można mieć zastrzeżenia jako zbyt ogólnych lub nieodpowiadających współczesnemu stanowi wiedzy.

ZALECENIE 1. Decyzja o leczeniu hipolipemizującym obniżającym LDL-C, a także o celach leczenia oparta powinna być na oszacowaniu całkowitego ryzyka s-n, ze szczególną uwagą poświęcaną pacjentom wysokiego ryzyka.

Jak wskazano powyżej, nie określono *expressis verbis* docelowych wartości LDL-C dla poszczególnych kategorii ryzyka. To niepokoi tym bardziej, że dokument ESH, jak informuje jego nagłówek, jest wsparty przez ISH (*endorsed by the International Society of Hypertension*), co w uważnym czytelniku budzi od razu pytanie, czy ISH wycofuje się ze swoich wcześniejszych poglądów na cele lipidowe LDL-C ogłoszonych w 2020 r., czy też zmieniła zdanie w 2023? Zapomniano też o drugiej bardzo ważnej zasadzie hipolipemizującej przy określaniu ryzyka s-n wprowadzonej przez ESC w 2019 r.: w grupach bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka s-n uznano wówczas, że należy osiągnąć określony cel LDL-C ORAZ jednoczesną, obowiązkową redukcję wyjściowych stężeń LDL-C o co najmniej 50%. To bardzo ważna kwestia, ponieważ również w trakcie wieloletniej ewolucji poglądów w wytycznych ESC, w ich wcześniejszych wydaniach, pojawiało się w tym miejscu słowo „LUB” zamienione w 2019 r. na słowo „ORAZ”. Oznacza to na przykład, że dla osoby z NT, z wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym 80 mg/dl i bardzo

| | | Redukcja stężenia LDL-C od wartości początkowych | Docelowe stężenie LDL-C |
|----------------|--------|--|--|
| Bardzo wysokie | Ryzyko | ≥ 50% | ORAZ < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) U pacjentów z ASCVD, u których wystąpił drugi incydent naczyniowy w ciągu 2 lat* < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) |
| Wysokie | | ≥ 50% | ORAZ < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) |
| Umiarkowane | | – | < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) |
| Niskie | | – | < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) |

*U pacjentów z ASCVD, u których wystąpił drugi incydent naczyniowy w ciągu 2 lat (niekonieczne ten sam rodzaj zdarzenia, co pierwszy incydent), podczas przyjmowania maksymalnej tolerowanej terapii opartej na statynach należy rozważyć cel terapeutyczny stężen LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl)

Rycina 4. Aktualnie obowiązujące w Europie cele leczenia hipolipemizującego. Na podstawie: Mach Fi wsp. Eur Heart J 2020; 41 (1): 111–188. ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji LDL

wysokim ryzykiem s-n cel lipidowy LDL-C powinien wynosić nie poniżej 55 mg/dl (jak można by interpretować Wytyczne ESH 2023 lub stare wytyczne ESC ze słowem „LUB”), ale zawsze poniżej 40 mg/dl. Takich szczegółowych rekomendacji brakuje w Wytycznych ESH 2023, co może rodzić wiele nieporozumień. Prawidłowy zapis celów leczenia hipolipemizującego obowiązujących kardiologów w Europie, także przy terapii pacjentów z NT, przypomniano na rycinie 4.

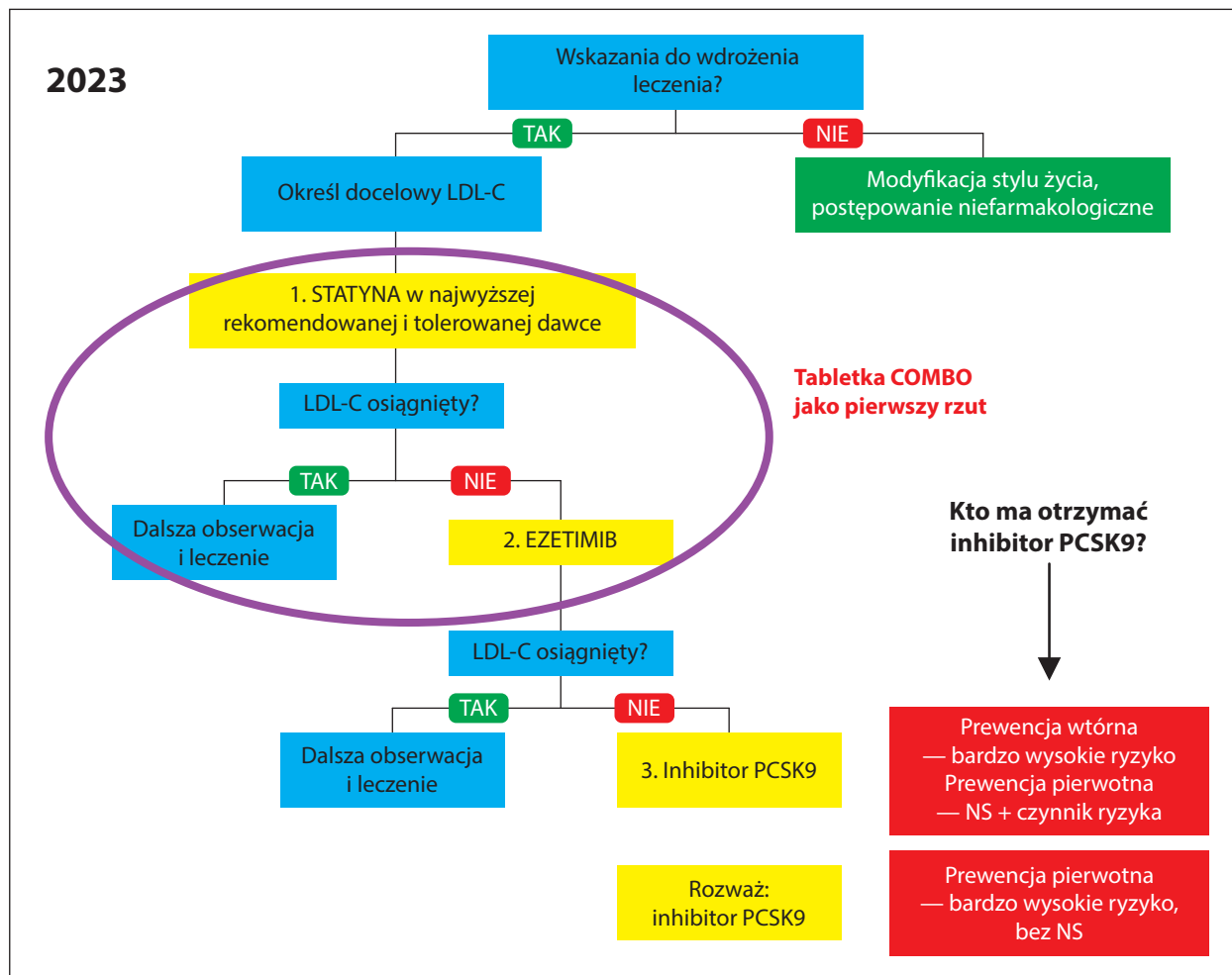
ZALECENIE 2. i 3. Statyny są rekomendowaną grupą leków u pacjentów z NT i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jako leki I rzutu powinny być stosowane w maksymalnych tolerowanych dawkach u osób z NT i wysokim ryzykiem s-n.

Również to zalecenie pozostaje kontrowersyjne, nieco starodawne i zbyt ogólnikowe. W przypadku wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka s-n rzeczywiście tylko cztery warianty leczenia statynowego (atorwastatyna 80 mg/rosuwastatyna 20 mg/rosuwastatyna 30 mg/rosuwastatyna 40 mg) dają możliwość obniżenia stężenia LDL-C o 50% i więcej, ale aktualnie propaguje się w tej grupie pacjentów od razu rozpoczynanie terapii od zastosowania tabletki SPC zawierającej statynę z ezetimibem. Z perspektywy 2023 r. autorzy komentarza postulują i umieszczają w wielu kra-

jowych zaleceniach i stanowiskach ekspertów potrzebę rozpoczynania terapii lekiem SPC statyna/ezetimib (a więc łączenia tzw. kroku 1. oraz kroku 2. w algorytmie decyzyjnym postępowania hipolipemizującego) od samego początku leczenia, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka, z wysokimi wartościami wyjściowymi LDL-C, co zobrazowano na rycinie 5.

ZALECENIE 4. Ezetimib może być dodany do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, aby osiągnąć cel terapeutyczny LDL-C.

Również to zalecenie jest obecnie kontestowane. Po pierwsze, stwierdzenie takie jest pochodną przywiązania do starego algorytmu, w którym po zastosowaniu maksymalnych dawek statyn czeka się 4–6 tygodni, wykonuje lipidogram i dołącza ezetimib (Po co czekać u chorych z grupy wysokiego ryzyka? Po co narażać ich na zwiększone ryzyko incydentów?). Po drugie, coraz częściej w I rzucie sięga się po kombinacje umiarkowanie silnej statyny (rosuwastatyny 20 mg) z ezetimibem 10 mg, aby od początku wdrożyć silne leczenie SPC, unikając jednocześnie działań niepożądanych statyn, a przy tym mając szansę na dalszą optymalizację leczenia, np. do dawek rosuwastatyny/ezetimibu 40/10 — najsilniejszej do-



Rycina 5. Aktualne w 2023 r. i dopuszczalne z perspektywy nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) 2023 u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (np. po ostrym zespole wieńcowym) zasady postępowania, nieograniczające się do podawania statyn w pierwszym rzucie leczenia. LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji LDL; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9*) — konwertaza proproteinowa subtylizyny keksyny typu 9; NS — niewydolność serca

ustnej tabletki hipolipemizującej zarejestrowanej w Polsce. Przyszłość stosowania ezetimibu jako osobnej tabletki hipolipemizującej jest dla autorów nieniejszego opracowania wątpliwa.

Pozostałe zalecenia hipolipemizujące sformułowane w Wytycznych ESH 2023 również mogą już w przyszłym roku nie sprostać tempu postępu wiedzy lipidologicznej. Umieszczenie tzw. „trzeciego kroku” algorytmu [leki działające poprzez konwertazę proproteinową subtylizyny keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9*) — inhibitory: alirokumab, ewolokumab lub modulatory: inkilisan] w II klasie zaleceń („kolor żółty”), podobnie jak opatrzenie takim „gorszym” zaleceniem SPC leków hipotensyjnych i statyny (tzw. hybrydowe SPC w polskich

zaleceniach), pokazuje bardzo zachowawcze i konserwatywne podejście do nowości leczenia hipolipemizującego. Zdaniem autorów komentarza oba te zalecenia powinny być opatrzone kolorem zielonym.

To nie jedyny problem z Wytycznymi ESH 2023 w zakresie rekomendacji lipidowych. Zarzucić im można również:

- kompletny brak pochylenia się nad różnicami w obrębie skuteczności hipolipemizującej statyn (może to skutkować nadal stosowaniem innych niż atorwastatyna czy rosuwastatyna statyn przez lekarzy praktyków); *nota bene* w całym dokumencie nazwa „atorwastatyna” pada 3-krotnie, tak samo jak „simwastatyna”, a nazwa „rosuwastatyna” w ogóle nie wystę-

- puje, co dobrze ilustruje stosunek autorów do tej kwestii;
- brak innych celów lipidowych poza LDL-C, chociaż w nowych Wytycznych ESC 2023 dotyczących pacjentów z cukrzycą, zarówno docelowe stężenie LDL-C, jak i docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL (non-HDL-C, *non-high-density lipoprotein cholesterol*) uzyskały zalecenie I klasy; należy zatem przypomnieć, że pacjent z NT i cukrzycą musi, w zależności od oszacowanego ryzyka s-n w cukrzycy (skala SCORE2-Diabetes), osiągnąć docelowe stężenie nie-HDL-C poniżej 85 mg/dl oraz poniżej 100 mg/dl, odpowiednio dla chorych z grup bardzo wysokiego oraz wysokiego ryzyka s-n;
 - konsekwencją uwagi powyżej jest kompletne zignorowanie w Wytycznych ESH 2023 innych leków służących optymalizacji stężenia nie-HDL-C poza statynami, a więc przede wszystkim fibratów (fenofibrat) i kwasów omega-3;
 - w Wytycznych ESH 2023 brakuje jakiegokolwiek wzmianki o chorych nietolerujących terapii statynami, a można by spodziewać się pochylenia nad tym problemem, gdy zauważa się obecność na rynku SPC hybrydowych — połączeń leków hipotensyjnych ze statynami; pojawienie się na rynku kwasu bempediowego i jego połączeń z ezetimibem powinno być — zdaniem autorów komentarza — odnotowane jako alternatywa leczenia dla pacjentów z NT, u których występuje nietolerancja na statyny;
 - brakuje także pochylenia się nad innymi frakcjami lipidowymi, których oznaczanie według wytycznych ESC sprzed 4 lat było konieczne, takich jak:
 - a) stężenie apolipoproteiny B (apoB) — konieczne oznaczenie (I klasa zaleceń według Wytycznych ESC 2019), jeżeli NT współistnieje z cukrzycą, hipertriglicydemią, otyłością, niskim stężeniem LDL-C; to jedyna, pośrednia forma oszacowania aterogenności cząsteczek LDL-C według prostej zasady: im większe stężenie apoB, tym mniejsze, gęstsze, bardziej aterogenne cząsteczki LDL;
 - b) stężenie Lp(a) — co prawda wprowadzoną do listy czynników ryzyka, ale bez wyraźnej konstatacji, że należy ją oznaczyć u każdego chorego (tym bardziej każdego pacjenta z NT) przynajmniej raz w życiu,

a u osób ze stężeniem Lp(a) przekraczającym 180 mg/dl traktować jako ekwiwalent hipercholesterolemii rodzinnej;

- c) stężenia LDL-C u dzieci z NT — to grupa pacjentów, w której statyny można podawać od 8.–10. rż., a cel leczenia określono w wytycznych hipolipemizujących ESC 2019 pomiędzy 10. a 18. rż. jako wartość LDL-C poniżej 135 mg/dl.

Konkludując, rozdział dotyczący postępowania hipolipemizującego u pacjentów z NT pozostawia czytelnika w wyraźnym niedosyć, a warto podkreślić, że jest to czynnik ryzyka dwukrotnie częstszy w populacji niż samo NT.

8. Leczenie przeciwplatekcyjne

Podobnie jak w dokumentach publikowanych w ostatnich latach w Wytycznych ESH 2023 stwierdzono, że nie ma danych na powszechne stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w prewencji pierwotnej pacjentów z NT („czerwone światło”), zarekomendowano podawanie leków przeciwplatekcyjnych w prewencji wtórnej („zielone światło”).

Należy zwrócić uwagę, że słusznie w zaleceniu pierwszym użyto zwrotu „ASA”, a w drugim „leczenie przeciwplatekcyjne”. Coraz częściej bowiem w ramach leczenia przeciwplatekowego pacjenci stosują w tzw. prewencji wtórnej przewlekłe:

- kłopidogrel zamiast ASA (pacjenci z miażdżycą obwodową);
- ASA z naczyniową dawką riwaroksabanu 2 × 2,5 mg (model badania COMPASS dla osób z grupy wysokiego ryzyka s-n, ale niepodwyższonego ryzyka krwawień);
- tikagrelor zamiast ASA (prewencja wtórna po ostrych zespołach wieńcowych lub rewaskularyzacji);
- prasugrel (czasowo — po ostrych zespołach wieńcowych lub rewaskularyzacji, przy decyzji o zaprzestaniu podawania ASA i podawaniu tylko jednego leku przeciwplatekowego);
- doustny lek przeciwkrzepliwy — przy współistnieniu wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego.

Należy dodać, że także w najnowszym polskim konsensusie ekspertów, opracowanym przy udziale chirurgów naczyniowych, angiologów, kardiologów, wspartym przez ekspertów PTNT,

również w terapii np. pacjentów z chorobami naczyń obwodowych dopuszcza się przewlekłe leczenie przeciwplatek z zastosowaniem jednego z trzech algorytmów:

- monoterapia kłopidogrelem;
- terapia ASA z małą dawką riwaroksabanu $2 \times 2,5$ mg;
- terapią kłopidogrelem z dodatkiem sulodeksydu.

Wytyczne ESH 2023 otwierają możliwość (zalecenie „żółte”) stosowania małych dawek ASA z innymi lekami (hipotensyjnymi, hipolipemizującymi) w ramach SPC w NT.

W warunkach polskich taka możliwość nie jest dostępna. Preparat łączący ASA z bisoprololem nie jest aktualnie dostępny, preparaty ASA z rosuwastatyną zarejestrowane są w innych krajach Europy. Również szeroka paleta leków przeciwplatekowych, przeciwkrzepliwych wymieniona powyżej, różne scenariusze kliniczne, a przede wszystkim wyraźna indywidualizacja zaleceń w zakresie tego leczenia nie będą — zdaniem autorów komentarza — sprzyjać popularyzacji „polypill” zawierającej ASA. Nie do końca zresztą rozstrzygnięto nawet tak banalną kwestię, jak zalecana dawka ASA w takim preparacie. Najczęściej mowa jest o 75–100 mg, ale system podziału wag brytyjskich zdecydował o popularności dawki 81 mg w krajach anglosaskich, a w badaniu COMPASS oceniającym łączenie małych dawek riwaroksabanu z ASA stosowano 100 mg ASA. Wiele pisano w ostatnich latach również o zjawisku aspirynooporności, proponując w niektórych grupach chorych (pacjenci z cukrzycą) dawki 150 mg raz na dobę lub podawanie tego leku w dawce 2×75 mg na dobę.

9. Leczenie NT opornego

Prawdziwie oporne NT definiowane jest jako utrzymanie się wartości ciśnienia tętniczego skurczowego lub rozkurczowego odpowiednio ≥ 140 mm Hg i ≥ 90 mm Hg pomimo stosowania w maksymalnych zalecanych i tolerowanych dawkach kombinacji trzech leków: IKA lub sartanu, AW i DT/DTP, potwierdzone za pomocą ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) lub, w razie niedostępności tego badania, z wykorzystaniem pomiaru domowego (HBPM, *home blood pressure monitoring*) i po

wykluczeniu różnych przyczyn NT pseudooporne (zwłaszcza nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez chorego) i NT wtórnego.

NT oporne należy traktować jako stan wysokiego ryzyka s-n często związanego z HMOD. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego w trakcie terapii NT opornego wynoszą poniżej 140/90 mm Hg, a jeśli są dobrze tolerowane to poniżej 130/80 mm Hg.

Jednocześnie zaleca się zintensyfikować modyfikacje stylu życia.

Lekami, których dodanie należy rozważyć po wykorzystaniu podstawowego algorytmu leczenia, czyli w trzecim kroku, są: spironolakton (preferowany lub inny AA), BB, AB, lek działający ośrodkowo (klonidyna) lub amiloryd.

DT lub DTP zaleca się w podstawowym schemacie leczenia, jeśli szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *glomerular filtration rate*) wynosi więcej niż 30 ml/min/1,73 m² i należy go zastąpić diuretykiem pętlowym, gdy jest mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m². Lek tej grupy można rozważyć już przy eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m².

Chlortalidon (w dawce 12,5–25 mg 1 \times dz.) można zastosować razem z diuretykiem pętlowym lub bez niego, gdy wartość eGFR jest mniejsza niż 30 ml/min/1,73 m².

RDN można rozważyć jako dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów z NT opornym, jeśli eGFR przekracza 40 ml/min/1,73 m².

Chorych na NT oporne należy poddać wnikliwej obserwacji obejmującej okresowy pomiar ABPM, ocenę HMOD, szczególnie czynności nerek, oraz kontrolę stężenia potasu w surowicy. Zaleca się regularne pomiary HBPM przez pacjenta oraz monitorowanie regularności przyjmowania leków.

Wytyczne ESH 2023 bardzo dobrze doprecyzowały definicję NT opornego, włączając do niej konieczność potwierdzenia braku kontroli ciśnienia tętniczego w ABPM (uniknięcie zjawiska „białego fartucha”) i wykluczenia pseudoopornego NT (słabe przestrzeganie zaleceń) oraz NT wtórnego. Tak zdefiniowane NT oporne dotyczy około 5% całkowitej populacji chorych na NT.

Odnosząc się do terapii, w tabeli 7 przedstawiono rekomendacje w zakresie podstawowych zasad leczenia hipotensyjnego u pacjentów z NT opornym według Zaleceń PTNT 2019, które są zbliżone do zaproponowanych w Zaleceniach ESC/ESH 2018. Tymczasem zmiany zaproponowane w Wytycznych ESH 2023 budzą pewne wątpliwości.

Tabela 7. Sekwencyjne włączanie leków hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT) opornym według Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 r.

| | |
|--|----------|
| Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność, wyeliminować usuwalne przyczyny oporności i upewnić się co do przestrzegania zmian stylu życia | 0 |
| U pacjentów nieskutecznie leczonych blokerem układu RAA, antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu (spironolakton 25–50 mg) | 1–3 4(1) |
| W następnym kroku należy dodać lub zamienić diuretyk na pętłowy (torasemid 10–20 mg), w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek | 5(2) |
| W kolejnym kroku należy dołączyć alfa-adrenolityk (doksazosyna 4–8 mg) lub beta-adrenolityk (bisoprolol 5–10 mg). Można rozważyć beta-adrenolityk wazodilacyjny (nebiwolol 10 mg) | 6/7(3/4) |
| W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzające tętniczki (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna) | 8(5) |
| 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 | |

Po pierwsze, w odróżnieniu do Zaleceń ESC/ESH 2018 i Wytycznych PTNT 2019 w tabeli rekomendacyjnej nie wskazano wyraźnie na spironolakton jako pierwszy lek dodawany do terapii trójlekowej. Zarówno badanie PATHWAY-2, w którym u pacjentów z NT opornym spironolakton okazał się skuteczniejszy niż doksazosyna i bisoprolol, jak i wyniki wcześniejszej metaanalizy Liu i wsp., w której wykazano, że w NT opornym spironolakton jest skuteczniejszy hipotensyjnie niż eplerenon, uzasadniają takie stanowisko. W Zaleceniach PTNT 2019 zasugerowano nawet możliwą zasadność redefinicji pojęcia NT opornego z brakiem kontroli ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, ale pod warunkiem zastosowania spironolaktonu. W ten sposób spironolakton byłby lekiem z wyboru w tzw. NT trudnym, czyli niepoddającym się kontroli za pomocą trzech podstawowych leków hipotensyjnych w pełnych dawkach z preferencją SPC trójskładnikowego. Trzeba przyznać, że wczytując się w tekst rozdziału o NT opornym Wytycznych ESH 2023, można znaleźć informację, że spironolakton jest najskuteczniejszym i najlepiej przebadanym lekiem w tym wskazaniu, ale treść ta pozostaje w dysonansie z tabelą rekomendacyjną.

Druga zmiana to rezygnacja ze wskazania kolejności wprowadzania dalszych grup leków hipotensyjnych i wskazania preferowanych preparatów w tabeli rekomendacyjnej. Algorytm leczenia NT opornego według Zaleceń PTNT 2019 rekomenduje rozważenie w drugim kroku zamiany DT/DTP na diuretyk pętłowy lub dodanie leku z tej grupy z preferencją dla torasemidu. Z kolei wy-

bór w trzecim i czwartym kroku alfa-adrenolityku lub BB, przy braku innych przesłanek, może być zdeterminowany częstością akcji serca pacjenta: pacjent „wolny” — doksazosyna, pacjent „szybki” — bisoprolol. Wskazanie na konkretne leki wynika oczywiście z metodyki badania PATHWAY-2. Ale w NT opornym na tym etapie przydatny może okazać się nebiwolol w dużej dawce 10 mg i/lub leki starszych generacji. Z tych ostatnich lekiem, który można rozważyć wcześniej, niż to wynika z algorytmu Zaleceń PTNT 2019, jest klonidyna, która w badaniu ReHOT zastosowana w pierwszym kroku w NT opornym okazała się równie skuteczna co spironolakton.

10. Denerwacja tętnic nerkowych (RDN)

RDN można rozważyć jako opcję leczenia u pacjentów z eGFR powyżej 40/ml/min/1,73 m², u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane mimo stosowania skojarzonej terapii hipotensyjnej lub jeśli leczenie farmakologiczne wywołuje poważne działania niepożądane i obniża jakość życia.

RDN można rozważyć jako dodatkową opcję leczenia u pacjentów z opornym NT, jeśli eGFR przekracza 40 ml/min/1,73 m².

Wybór pacjentów, którym oferowana jest RDN, powinien być dokonywany w procesie wspólnego podejmowania decyzji po uzyskaniu obiektywnych i pełnych informacji o pacjencie.

Zabieg powinien być wykonywany wyłącznie w doświadczonych wyspecjalizowanych ośrodkach, aby zagwarantować odpowiedni dobór kwalifiku-

jących się pacjentów i kompletność procedury denervacji.

Zalecenia europejskie dotyczące RDN jako sposobu inwazyjnego leczenia NT to dobry przykład na to, jak zalecenia w tym bardzo ważnym dokumencie potrafią rozmijać się z szybko napływającymi wynikami badań. W Zaleceniach ESH 2013 RDN miała status zalecanej metody leczenia NT opornego, podczas gdy już rok później ukazały się wnioski z badań Symplcity-HTN3, pierwszego badania z grupą sham (rodzaj placebo), którego wyniki zakwestionowały przydatność tej metody. W związku z tym w Zaleceniach ESC/ESH 2018 RDN nie była zalecana (klasa zaleceń III), mimo że w tym czasie ukazały się bardzo obiecujące wyniki innych badań (Prague-15, RADIANCE-HTN SOLO, SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL_{HTN-OF} MED) dotyczące skuteczności tej metody. Wytyczne europejskie ponownie więc znalazły się „w niedoczasy” w stosunku do aktualnego stanu wiedzy. Przyznał to w dyskusji ówczesny Prezes ESH, prof. Konstantinos Tsioufis, wskazując na dużą inercję formalną zmian zaleceń europejskich w reakcji na napływające wyniki badań. W obecnych zaleceniach wyniki wspomnianych badań oraz kolejnych (RADIANCE-HTN TRIO, RADIANCE II, REQUIRE) sprawiły, że RDN uznano jako metodę wartą rozważenia nie tylko w przypadku opornego NT, ale też NT niekontrolowanego za pomocą terapii skojarzonej, czyli na wcześniejszym etapie. Należy przypomnieć, że w Zaleceniach PTNT 2019 proponowano rozważenie RDN („kolor żółty”) po wykonaniu, bez oczekiwanego efektu hipotensyjnego, wszystkich możliwych modyfikacji leczenia farmakologicznego. Z całą pewnością jednak kwalifikacja do RDN i jej wykonanie powinno być ograniczone do ośrodków specjalistycznych.

11. Nadciśnienie tętnicze maskowane (NTM) i nocne (NTN)

Pomiar ABPM i/lub HBPM powinien być wykonywany u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi w celu identyfikacji nadciśnienia tętniczego (maskowanego) (NTM).

U pacjentów z NTM zaleca się zmiany stylu życia i ścisłą obserwację w celu zmniejszenia ryzyka s-n oraz wczesnej identyfikacji utrwalonego NT i nowych uszkodzeń narządowych.

Nadal nie rozstrzygnięto, czy leczenie obniżające ciśnienie tętnicze powinno być stosowane w NTM, ale można je rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem s-n.

Zaleca się ocenę nadciśnienia tętniczego nocnego (NTN) za pomocą ABPM, ponieważ jest ono bardziej predykcyjne dla wyników niż NT oceniane w ciągu dnia, a także dlatego, że NTN oraz zjawiska *non-dipper* i *reverse dipper* wiążą się ze zwiększonym ryzykiem s-n.

W celu identyfikacji NTN konieczne jest powtórzenie ABPM ze względu na słabą powtarzalność.

NTN można kontrolować za pomocą leczenia hipotensyjnego.

Choć zagadnienia NTM i NTN omówiono w osobnych rozdziałach Wytycznych ESH 2023, warto zdać sobie sprawę, że większość przypadków NTM to zasadniczo izolowane NTN. Oba fenotypy NT występują częściej u Afroamerykanów i osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w pomiarach gabinetowych i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem HMOD oraz incydentów s-n. U osób z izolowanym NTN występuje oczywiście fenotyp *non-dipping* profilu dobowego ciśnienia. Warto dodać, że u pacjentów *non-dippers* i *reverse dippers* ryzyko s-n jest podwyższone nawet w przypadku prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego w nocy. Mimo braku badań oceniających wpływ terapii hipotensyjnej na ryzyko incydentów s-n u pacjentów z NTM, NTN i tych ze zjawiskiem *non-dipping* w Wytycznych ESH 2023 po raz pierwszy zalecono rozważenie terapii hipotensyjnej w tych grupach chorych (za wyjątkiem osób *non-dipper* bez NT). Wytyczne PTNT przyjęły takie stanowisko już w 2019 r., uznając, że ryzyko związane z NTM i NTN jest wystarczającym powodem do wdrożenia terapii hipotensyjnej.

12. Pora podawania leków hipotensyjnych

- Większość dowodów na korzyści terapii hipotensyjnej pochodzi z badań, w których stosowano poranne dawkowanie leków.
- Niektórzy badacze proponują wieczorne dawkowanie leków jako bardziej efektywne w obniżaniu ciśnienia tętniczego w nocy.
- W badaniu TIME porównywano dwa sposoby, poranny i wieczorny, dawkowania leków hipotensyjnych:

- badanie obejmowało 21 000 pacjentów, randomizacja 1:1, obserwacja dłużej niż 5 lat;
 - oba sposoby dawkowania okazały się równie bezpieczne;
 - *compliance* wyniósł 87,5% vs. 61% na korzyść dawkowania porannego;
 - nie odnotowano różnic w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego.
4. Pacjent ma wybór preferowanego czasu dawkowania, a lekarz może rozważyć dawkowanie wieczorne u pacjentów z udokumentowanym NTN.

W Wytycznych ESH 2023 jako preferowany czas podawania leków hipotensyjnych wskazano godziny poranne, jednak po raz pierwszy uznano możliwość wieczornego dawkowania leków, a nawet zasugerowano rozważenie takiej opcji przez lekarza w przypadku udokumentowanego NTN, czyli wprowadzono w nich elementy chronoterapii. Polskie Zalecenia PTNT 2011 były pierwszymi, w których zarekomendowano zasady chronoterapii NT, czyli wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych u pacjentów z potwierdzonym w ABPM zaburzonym profilem dobowym ciśnienia typu *non-dipper* lub *reverse dipper* i u pacjentów z izolowanym NTN. Takie sugestie znalazły się również w zaleceniach amerykańskich *American Diabetes Association* (ADA) i *Canadian Hypertension Education Program* (CHEP). W związku z dominującą rolą SPC w Zaleceniach PTNT 2019 autorzy komentarza zdecydowali się podkreślić także, że nietypowe SPC (krótkodziałający ramipril lub skuteczny w poprawie profilu dobowego ciśnienia tętniczego 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. Czy mają ujmować tylko to, co niemal pewne, czy wyznaczać trendy w tej dziedzinie nauki. W fizyce cząstka (bozon) Higgsa została przez tego naukowca przewidziana 48 lat wcześniej, zanim została udokumentowana 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 osiąga się szybciej.

Na pewno wiele złego tej koncepcji terapii przyniosło nierzetelne badanie HYGIA, w którym sugerowano niezwykłą przewagę (redukcja o 40–55%) wieczornego dawkowania leków nad

dawkowaniem porannym w zakresie wszystkich twardych punktów końcowych. Poważne wątpliwości metodologiczne i etyczne dotyczące tego badania sprawiły, że zostało ono usunięte z czasopisma *European Heart Journal*.

Obecne, bardziej otwarte stanowisko Wytycznych ESH 2023 w kwestii dawkowania wieczornego leków wiąże się ze wspomnianym badaniem TIME. Warto zauważyć, że podobny wpływ obu pór dawkowania na redukcję ryzyka s-n osiągnięto przy wyraźnie gorszym przestrzeganiu zaleceń u pacjentów losowo przydzielonych do grupy przyjmującej lek w godzinach wieczornych. Może to oznaczać, że u pacjentów, którzy zadeklarują preferencję wieczornego dawkowania leków hipotensyjnych, czyli z założeniami będą przestrzegali dawkowania, korzyści będą istotnie większe niż przy dawkowaniu porannym. Jednocześnie oczywiście, przy szerokim stosowaniu leków długodziałających i zwyczajowym stosowaniu leków w godzinach porannych, racjonalne wydaje się rekomendowanie u większości pacjentów przyjmowania leków rano i związanie ich z powtarzalną w godzinach porannych czynnością.

Trzeba sobie uzmysłowić, że ani w badaniu HYGIA, ani TIME nie testowano opartej na razie na logice, a nie EBM, podstawowej zasady chronoterapii — dawkowanie rano u pacjentów *dipper*, dawkowanie wieczorne u pacjentów *non-dipper*, ponieważ nie różnicowano w nich tych dwóch fenotypów profilu dobowego ciśnienia.

13. Nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym

Aktualne Wytyczne ESH 2023 zagadnieniom postępowania u osób z NT w starszym wieku poświęcają znacznie więcej miejsca niż poprzednie Wytyczne ESH 2018. Nie jest to tylko kwestia większej objętości aktualnych wytycznych. W wytycznych z 2018 r. tylko dwa jednostronicowe podrozdziały traktowały o NT u starszych pacjentów: „Rozpoczynanie leczenia u starszych osób z 1. stopniem nadciśnienia” w rozdziale „Leczenie nadciśnienia” i „Nadciśnienie u starszych pacjentów (wiek \geq 65 lat)” w rozdziale „Nadciśnienie w sytuacjach szczególnych”. Obecne wytyczne w rozdziale: „Specyficzne fenotypy nadciśnienia” poświęcają podrozdział: „Izolowane nadciśnienie skurczowe u osób w starszym wieku” uwarunkowaniem, diagnostyki

ce i leczeniu najbardziej typowej dla wieku powyżej 70. rż. postaci NT. W obszernym dziale tematycznym: „Nadciśnienie w różnych sytuacjach demograficznych” znajduje się natomiast duży rozdział: „Nadciśnienie u osób starszych” (6 stron), który zachowując zasadniczy podział na dwie grupy wiekowe: 65–79 lat i 80 lat i więcej, zawiera kilka podrozdziałów.

W pewnych aspektach kwestią dyskusyjną jest, czy zdecydowanie większa objętość tekstu poświęconego zagadnieniu NT u osób starszych w obecnych wytycznych przekłada się na bardziej precyzyjne i przydatne w praktyce klinicznej ujęcie tematu. Bezdyskusyjnie jednak na korzyść odróżnia te wytyczne od poprzednich rozdział poświęcony ocenie kruchości wraz z dedykowaną do niego ryciną.

Istotnym aspektem epidemiologii NT u osób w starszym wieku jest dominacja fenotypu NT izolowanego skurczowego powyżej 70. rż. Ta postać NT ma u osób w starszym wieku większe znaczenie rokownicze niż podwyższone wartości ciśnienia rozkurczowego. Co więcej, różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, tzw. ciśnienie tętna, wyższe niż 65 mm Hg jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności s-n. Oczywiście i zwiększona częstość izolowanego NT i wysokie ciśnienie tętna są skutkami zjawiska narastania sztywności tętnic będącego wyrazem ich starzenia się mniej lub bardziej proporcjonalnie do wieku metrykalnego pacjenta, co w dużej mierze zależy od chorób współistniejących i czynników ryzyka, w tym samego NT.

W wytycznych podkreślono, że choć sam wiek metrykalny nie jest jedynym i najważniejszym kryterium określającym strategię postępowania w NT, to wyodrębnienie pewnych przedziałów wiekowych ma uzasadnienie dla jej wyboru. Odpowiednio:

- wiek 65 lat jest wiekiem, w którym zjawisko sztywności tętnic zmienia obraz NT u większości chorych w kierunku szybkiego wzrostu wartości ciśnienia skurczowego i obniżania wartości ciśnienia rozkurczowego, a ponadto jest to wiek związany (u większości) z zaprzestaniem aktywności zawodowej, co wiąże się z licznymi problemami zdrowotnymi (somatycznymi i psychologicznymi);
- większość osób w wieku 65–79 lat pozostaje jednak w dobrym stanie funkcjonalnym i jest

w pełni samodzielna w wykonywaniu większości czynności życia codziennego (ADL, *activities of daily living*), stąd skierowane do tej grupy strategie postępowania są zbliżone do proponowanych osobom dorosłym z przedziału wiekowego poniżej 65. rż., jednak u części osób z tego przedziału wiekowego obniżający się status funkcjonalny i autonomia w zakresie ADL prowadzą do konieczności wdrażania strategii opracowanej w większości raczej dla osób z wyższego przedziału wiekowego, czyli w wieku 80 lat i starszych;

- grupa pacjentów w wieku 80 lat i starszych charakteryzuje się dużym odsetkiem osób z co najmniej kilkoma schorzeniami współistniejącymi, zespołem kruchości i obniżonym statusem funkcjonalnym.

W tym samym przedziale wiekowym istotny odsetek osób cechuje się jednak dobrym zdrowiem somatycznym i psychicznym oraz w pełni zachowanymi funkcjami poznawczymi. To sprawia, że grupa ta jest najbardziej heterogenna i tu — już tytułem komentarza — najtrudniejsza w ustaleniu wspólnych zaleceń dla wszystkich. Bardzo pomocna może się tu jednak okazać zaproponowana tabela: „Dostosowanie strategii obniżania ciśnienia u pacjentów ≥ 80 . rż. do ich stanu czynnościowego i samodzielności”. Sama tabela jest zaczerpnięta przez wytyczne ESH ze stanowiska Grupy Roboczej ESH ds. Nadciśnienia u osób w starszym wieku. Jej modyfikację na potrzeby niniejszego komentarza przedstawiono w dalszej części rozdziału.

Zaproponowany podział na grupy wiekowe nie jest nowy, wydaje się jednak użyteczny i zapewne dlatego utrzymano go w takiej samej postaci jak w poprzednich Wytycznych ESH 2018 i Wytycznych PTNT 2019.

Postępowanie u pacjentów z NT w grupie wiekowej powyżej 80. rż. warto dobrze sobie przyswoić, ponieważ to najszybciej odsetkowo przyrastająca grupa wiekowa w populacji europejskiej i w przyszłości opieka nad nią nie będzie wyłączną domeną geriatrów czy internistów, lecz jej ciężar przesunie się w kierunku POZ.

W ramach strategii postępowania u chorych w starszym wieku w Wytycznych ESH 2023 podkreślono, że wraz z postępowaniem farmakologicznym należy wdrażać zalecenia nefarmakologiczne, obejmujące m. in. zalecenia dotyczące

diety, aktywności fizycznej itd. Jednak u osób w starszym wieku należy zwrócić uwagę na pewne odrębności, np. zalecenie obniżenia masy ciała do wartości prawidłowych należy wdrażać ostrożnie ze względu na zwiększone w tej grupie ryzyko sarkopenii. Ograniczenie spożycia soli może z kolei skutkować nasileniem utraty apetytu — częstszego problemu u osób w starszym wieku. Najbardziej zalecaną formą aktywności fizycznej mogą być zajęcia grupowe, które nie tylko wzmacniają motywację do regularnych ćwiczeń, ale też pozwalają na utrzymanie pozytywnych interakcji społecznych, co ogranicza poczucie wykluczenia i ryzyko depresji. W strategiach farmakoterapii leczenie oparte na jednotabletkowej terapii lekami złożonymi SPC jest zbliżone do stosowanego w młodszych grupach wiekowych i podobnie bazuje na rozpoczęciu leczenia od SPC dwuskładnikowego u większości chorych. U osób z zespołem kruchości i pacjentów powyżej 80. rż. za odpowiednie uznano jednak rozpoczęcie terapii od monoterapii. Taka forma rozpoczęcia terapii u pacjentów w wieku podeszłym leczonych z powodu chorób współistniejących wieloma lekami może również ograniczać liczbę niepożądanych interakcji lekowych.

Komentując część wytycznych dotyczącą leków hipotensyjnych, należy zgodzić się, że nie ma danych pozwalających na preferencję określonej klasy leków przeciwnadciśnieniowych w tej grupie chorych. Jednak zgodnie z doświadczeniem klinicznym, przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji terapii, za leki preferowane uważa się DTP/DT i DHP AW, ewentualnie uzupełnione IKA. Rekomendacja ta opiera się na wynikach randomizowanych badań klinicznych (SHEP, Syst-Eur, HYVET). Wydaje się, że BB są tutaj najmniej wskazane ze względu na działania niepożądane, zmęczenie bezsenność itd. Jednak duża częstość współistniejących chorób s-n wymagających stosowania BB w tej grupie chorych sprawia, że i tak jest to jedna z najczęściej stosowanych grup leków.

W Wytycznych ESH 2023 słusznie położono nacisk na stałe monitorowanie w kierunku ortostatycznych spadków ciśnienia także u chorych bezobjawowych w starszym wieku podczas wizyt ambulatoryjnych. Przydatne u pacjentów bez nasilonej demencji w ocenie efektów leczenia jest również HBPM. W identyfikacji epizodów hipotensji i nocnych spadków ciśnienia niezastąpione pozostaje ABPM.

Jedynym badaniem dokumentującym znaczenie leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze (indapamid, perindopril) u osób powyżej 80. rż. w redukcji śmiertelności całkowitej, zdarzeń s-n i NS pozostaje badanie HYVET. Co ciekawe, w analizie *post-hoc* tego badania nie wykazano wpływu nasilenia zespołu kruchości na korzyści z leczenia obniżającego ciśnienie. Do podobnych wniosków, czyli braku wpływu poziomu zaawansowania zespołu kruchości na korzyści z leczenia hipotensyjnego, prowadzą wyniki subanalizy badania SPRINT u osób powyżej 75. rż. Wyniki te — podobnie jak wyniki dużego włoskiego rejestru chorych z zespołem kruchości — wspierają tezę, zgodnie z którą stosowanie leczenia obniżającego ciśnienie także u chorych z zespołem kruchości może poprawiać rokowanie, w tym rokowanie dotyczące przeżycia.

Należy pamiętać, że nie ma zbyt wielu randomizowanych badań obejmujących chorych w starszym i bardzo zaawansowanym wieku (brak badań u 90-latków) oraz z zaawansowanym zespołem kruchości i ograniczoną samodzielnością, np. pensjonariuszy zakładów opiekuńczych, którzy z reguły są wykluczani z udziału w takich badaniach i wielu rejestrach. Wyniki z amerykańskiego rejestru sponsorowanego przez *National Institute of Ageing* osób po 85. rż. zamieszkujących w domach opiekuńczych wskazują, że w analizowanym okresie 6-letniej obserwacji znacznie większe są szanse przeżycia osób ze skurczowym ciśnieniem tętniczym przekraczającym 180 mm Hg niż osób, u których nie przekracza ono 130 mm Hg. Wyniki licznych badań obserwacyjnych, a także wyniki dużego badania ActiFE-Ulm study, wskazują również na związek kruchości z większą śmiertelnością i chorobowością. U osób w podeszłym wieku z bardziej zaawansowaną kruchością niższe wartości ciśnienia skurczowego i to już od poniżej 140 mm Hg wiążą się gorszym rokowaniem dotyczącym przeżycia. Kruchość (utrata rezerw adaptacyjnych) i utrata samodzielności mają znaczenie rokownicze i to niezależnie od podejmowanych działań zmierzających do obniżania ciśnienia. Decyzje o wdrażaniu postępowania przeciwnadciśnieniowego i jego intensywności muszą uwzględniać te czynniki.

Tabela 8. Strategie leczenia przeciwnadciśnieniowego u pacjentów w wieku 80 lat i starszych uwzględniające kruchość i autonomię

| Grupa chorych | | |
|--|---|---|
| Sprawni | Autonomiczni z kruchością | Zależni |
| <p>Rozpoczynanie leczenia od progu skurczowego CT ≥ 160 mm Hg, ale można rozważyć od 140–159 mm Hg</p> <p>Docelowe skurczowe CT 140–150 mm Hg, ale można rozważyć 130–139 mm Hg</p> <p>Można rozpocząć leczenie od monoterapii</p> | <p>Rozpoczynanie leczenia od progu skurczowego CT ≥ 160 mm Hg, ale można rozważyć od 140–159 mm Hg</p> <p>Docelowe skurczowe CT 140–150 mm Hg ale można rozważyć 130–139 mm Hg</p> <p>Można rozpocząć leczenie od monoterapii i stopniowo zwiększać dawkę</p> <p>Rozważyć redukcję leczenia, gdy skurczowe CT < 120 mm Hg i u chorych z hipotonią ortostatyczną</p> <p>W tej grupie należy powtarzać i rozszerzać ocenę funkcjonalną o dodatkowe testy: depresji, siły mięśniowej, odżywienia. Ich wyniki mogą rekwaliifikować do grupy 1 lub 3</p> | <p>Strategia postępowania w pierwszej kolejności musi uwzględniać choroby współistniejące i polifarmakoterapię z ich powodu</p> <p>Rozważyć leczenie hipotensyjne, gdy skurczowe CT > 160 mm Hg</p> <p>Docelowe skurczowe CT w przedziale 140–150 mm Hg</p> <p>Rozważ redukcję leczenia, gdy skurczowe CT < 120 mm Hg i u chorych z hipotonią ortostatyczną</p> <p>Przeanalizuj inne czynniki i leczenie mogące obniżyć ciśnienie</p> |

CT — ciśnienie tętnicze

Wytyczne ESH 2023 zawierają to w dwóch zaleceniach klasy I:

1. U starszych chorych z NT należy zawsze przeprowadzić ocenę stanu czynnościowego/kruchości i samodzielności włączającą funkcje poznawcze.
2. U pacjentów z obniżoną oceną stanu czynnościowego należy indywidualizować terapię.

W tabeli 8 przedstawiono zmodyfikowaną wersję postępowania u 80-latków z zespołem kruchości i NT za Wytycznymi ESH 2023, ale z uproszczeniami własnego autorstwa. Autorzy komentarza uznali, że wersja uproszczona pozwoli większej liczbie praktyków wykorzystać wiedzę w niej zawartą.

14. Nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwienną serca

W Wytycznych ESH 2023, w części dotyczącej terapii „nadciśnienia tętniczego powikłanego chorobą niedokrwienną serca” kardiologa razi już sam tytuł, w którym używa się nazwy nieistniejącej jednostki chorobowej. Spektrum zespołów wieńcowych dzieli się obecnie na ich formy ostre (zawały serca, niestabilna choroba wieńcowa) oraz przewlekłe. Pojęcie przewlekłych zespołów wieńcowych (PZW) zastąpiło więc dawne rozpoznanie choroby wieńcowej czy choroby niedokrwiennej serca, czy jeszcze bardziej antycznych rozpoznaw starszej daty kardiologów: dławicy piersiowej czy dusznicy bolesnej.

Jak więc należy postępować przy współistnieniu NT z PZW? W wytycznych ESH 2023 sformułowano w tym zakresie 5 zaleceń „zielonych”, 1 „żółte” i 2 „czerwone”.

Według tych zaleceń należy:

U dorosłych pacjentów z PZW rozpoczynać terapię przy wartościach ciśnienia tętniczego wysokiego normalnego, a więc $\geq 130/80$ mm Hg.

Komentarza do tego zalecenia i progów rozpoczynania terapii hipotensyjnej dokonano już we wcześniejszej części publikacji, ale warto dodać, że w praktyce zalecenie to ocenić można korzystnie, bowiem sprzyjać będzie stosowaniu BB oraz IKA u wszystkich tych pacjentów, nawet z relatywnie niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Leki te u tych pacjentów stosowane są jako leki wieńcowe o udowodnionym (IKA — wszyscy chorzy) lub prawdopodobnym działaniu kardioprotekcyjnym (BB — chorzy z dodatkowymi współchorobowościami lub uszkodzoną frakcją lewej komory, lub tachykardią), a więc powinny być stosowane nawet przy mniejszych wartościach ciśnień i tak należy rozumieć to zalecenie. Szkoda, że w Wytycznych ESH 2023 nie zdobyto się na wskazanie zalecanych w tych warunkach leków w obrębie klasy, czego pioniersko dokonano w Wytycznych PTNT 2019. Nadal wśród IKA autorzy niniejszego opracowania zalecaliby w tej grupie w pierwszym rzędzie perindopril lub zofenopril, dopuszczając jako trzeci ramipril.

Te same cele hipotensyjne powinny być osiągnięte w grupie ze współistniejącym PZW, co ogólnie u osób z NT.

Komentarz w tej kwestii również znajduje się w wcześniejszej części opracowania. Nie ma danych EBM, pochodzących z prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych, które sugerowałyby inne wartości docelowe dla populacji ze współistnieniem PZW. Jeżeli dane takie uzyskano z analiz badań klinicznych i sugerowały nieco wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego jako optymalne dla tych chorych, pochodziły one z badań, w których nie stosowano współczesnych schematów leczenia PZW, obligatoryjnie zakładających stosowanie IKA, statyn i leczenia przeciwplatekowego.

Przy współistnieniu PZW oraz NT szczególnie rekomendowane są IKA (lub sartany w razie nietolerancji IKA) oraz BB.

Zrozumiały zapis umieszczony w I klasie zaleceń (zalecenia „zielone”), wskazujący na bezdyskusyjny prymat IKA nad sartanami w tej podgrupie pacjentów. Zważywszy na rekomendowane stosowanie leków złożonych w terapii NT, preferowanym połączeniem w pierwszym kroku terapii w tej grupie chorych jest IKA z BB.

Przy współistnieniu PZW oraz NT i objawów dławicy piersiowej, BB oraz AW — zarówno pochodne dihydropirydynowe, jak i niedihydropirydynowe, są wyjątkowo użyteczne.

Zapis ten pozostaje kontrowersyjny w zakresie AW. Aktualnie w praktyce leczenia wieńcowego/przeciwdławicowego stosuje się pochodne dihydropirydynowe (amlodipina), w ich przypadku przeprowadzono największą liczbę badań klinicznych w tej podgrupie pacjentów. Stosowanie leków starych, takich jak diltiazem czy werapamil, z uwagi na ich potencjalne działanie inotropowo ujemne (zwłaszcza werapamilu) nie pozwala na stawianie tego leku na równi z inotropowo objętymi pochodnymi dihydropirydyny. AW z grupy niedihydropirydynowych w praktyce zarezerwowano dla pacjentów z wazospazmem naczyniowym, podejrzeniem patologii bardzo małych naczyń, w zespołach niedokrwienia mięśnia sercowego bez istotnych zmian w dużych naczyniach wieńcowych (INOCA, *ischaemia with non-obstructive coronary artery disease*). Jednak nawet i w tych wskazaniach część ekspertów preferuje diltiazem

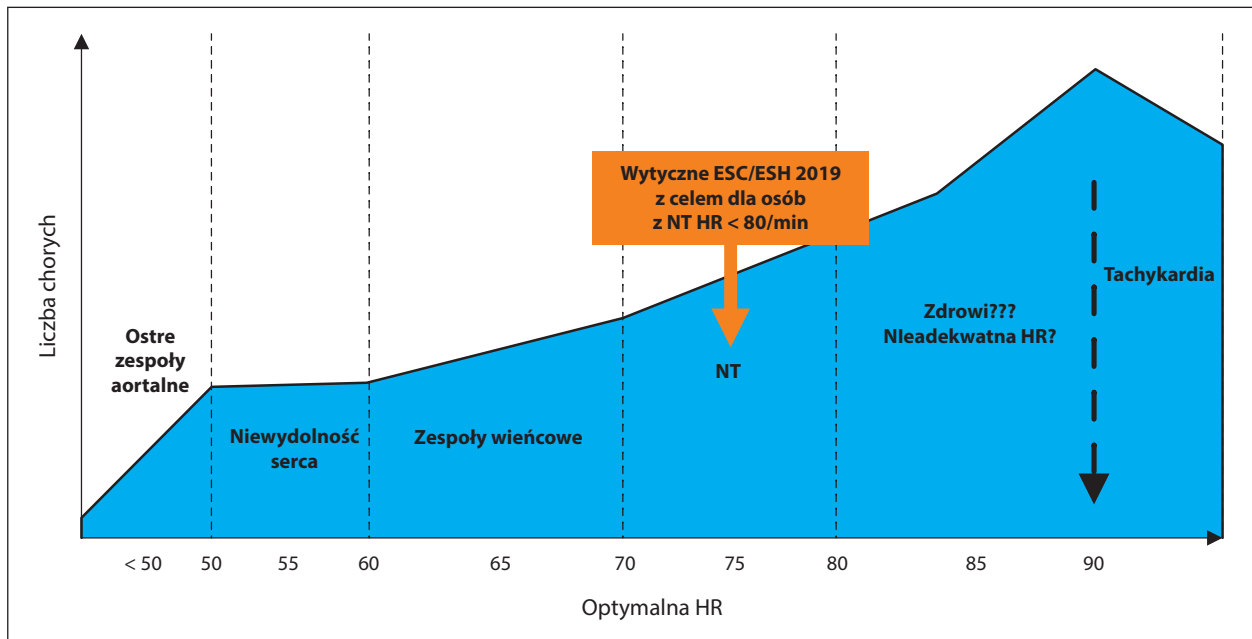
nad werapamilem. Stosowanie tych leków tradycyjnie jako zwalniających częstość akcji serca przy nietolerancji BB również straciła na znaczeniu w związku z wprowadzeniem coraz nowszych BB oraz iwabradyny.

Zmniejszenie częstości akcji serca do wartości pomiędzy 60–80/min to dodatkowy cel w terapii pacjentów z NT i PZW, dla którego warto stosować BB oraz niedihydropirydynowych pochodnych AW.

Uwagi dotyczące stosowania leków, takich jak diltiazem czy werapamil, sformułowano powyżej. W czasach dostępności do nowoczesnej beta-blokady ± dodatkowego stosowania iwabradyny w tak określonej sytuacji klinicznej miejsce tych leków staje się coraz bardziej wątpliwe. Cieszy wprowadzenie i przypomnienie takiego celu terapeutycznego w tej części Wytycznych ESH 2023, ale jednocześnie powinien on być raczej sformułowany jako zalecenie ogólne dla pacjentów z NT, nie tylko dla podgrupy ze współistnieniem NT i PZW. Zalecenie to otwiera drogę do preferowania BB o większym potencjale zwalniającym częstość akcji serca (bisoprolol), a pośrednio — do stosowania SPC z bisoprololem i IKA (perindopril lub ramipril) dostępnych na polskim rynku, zwłaszcza w tej grupie pacjentów. Wydaje się, że coraz bardziej konieczne staje się propagowanie docelowych wartości akcji serca w różnych jednostkach chorobowych, określenie wystandaryzowania tego parametru, coraz częstsze korzystanie z urzędzeń monitorujących i raportujących średnią akcję serca noszonych przez naszych pacjentów (smartwatche, opaski treningowe, urządzenia przenośne). Na rycinie 6 przedstawiono próby określania docelowych wartości akcji serca dla różnych populacji chorych, powtarzane w kilku dokumentach i stanowiskach ekspertów.

Z analizy niniejszej propozycji wynika, że o ile docelowe wartości akcji serca dla pacjentów z NT wynoszą < 80 u/min, dla pacjentów z PZW będzie to przedział 60–70 u/min, co sprawia, że w przypadku współistnienia NT z PZW autorzy niniejszego komentarza skłonni byłiby zalecenie docelowe sformułować raczej w przedziale 60–70 u/min, a nie 60–80 u/min, jak to wskazano w Wytycznych ESH 2023.

W zakresie zaleceń „żółtych” w Wytycznych ESH 2023 powrócono do kwestii INOCA czy nawet zawału serca z uwolnieniem troponin, przy bra-



Rycina 6. Sugerowane docelowe wartości częstości akcji serca (HR) dla różnych grup pacjentów. ESC/ESH (*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; NT — nadciśnienie tętnicze

ku zmian miażdżycowych w dużych naczyniach wieńcowych (MINOCA, *myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*), podkreślając, że sytuacja takiego niedokrwienia u osób z NT dotyczy tych z przerostem lewej komory i u nich stosowanie beta-blokady, AW oraz leków hamujących układ RAA ma znaczenie.

W zakresie zaleceń „czerwonych” („nie wolno”) przypomniano o zakazie łączenia diltazemu/werapamilu z BB (małe znaczenie kliniczne, w Polsce w ogóle przepisywalność NonDHP AW jest coraz bardziej marginalna) oraz ryzyku bradykardii przy stosowaniu leków zwalniających częstość akcji serca u osób, u których nie przekracza ona 50 u/min (w wytycznych stworzonych przez ESC uściśla się zawsze to przeciwwskazanie, dopisując sformułowanie „niezabezpieczonych elektrostymulacją”).

15. Nadciśnienie tętnicze powikłane niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową

W żadnej innej chorobowej jednostce kardiologicznej w ostatnich latach nie doszło do takich istotnych zmian w zakresie wytycznych leczenia, jak w przypadku NS. Dość powiedzieć, że ESC

swoje wytyczne leczenia dotyczące NS, wydane w 2021 r., musiało po raz kolejny poprawiać i uzupełniać w 2023 r.

W Wytycznych ESH 2023 bardzo ogólnie omówiono nowe zasady leczenia NS, wymieniając główne reguły dotyczące:

- prewencji NS wśród pacjentów z NT;
- leczenia skurczowej NS (HFrEF);
- leczenia rozkurczowej NS (HFpEF).

Prewencja NS wśród pacjentów z NT: wskazano, że wśród pacjentów z NT wystąpieniu NS zapobiega skuteczne leczenie NT, niezależnie od stosowanych głównych grup leków (IKA, sartany, BB, AW, DT/DTP). Lekiem hipotensyjnym może być również α -adrenolityk (wymieniono przykładowo doksazosynę).

W tym ostatnim przypadku należy pamiętać o możliwości wystąpienia tachykardii i/lub zastójny płynów, a więc pomocniczo stosować BB lub diuretyki. Intencja sformułowania takiego osobnego zalecenia dla α -adrenolityków i opatrzenia go I klasą zaleceń (zielone „zalecenie”) nie jest dla autorów niniejszego komentarza do końca jasna, może niepotrzebnie uzasadniać zastosowanie tego leku w terapii hipotensyjnej, jak i usprawiedliwiać sam fakt, że lek już wywołuje cechy rozpoczynającej się NS. Zdaniem autorów komentarza to zalecenie odnośnie α -adrenolityków jest nie-

potrzebne w kontekście prewencji NS. Można by, ewentualnie, nadać mu „żółty kolor”.

Nowością jest umieszczenie wśród zaleceń „zielonych” w najwyższej klasie dowodu (dowód rangi A) zalecenia stosowania flozyn (inhibitorów SGLT2) w celu prewencji NS wśród chorych ze współistniejącą cukrzycą.

To bardzo ważne zalecenie, zgodne z nowymi zaleceniami dotyczącymi NS i kardiodiabetologicznymi ESC 2023. Jak zwykle jednak współautorzy europejskich Wytycznych ESH 2023 unikają, jak tylko mogą, dyskusji efektu klasy i określenia, czy zalecenie to dotyczy dowolnej flozyny. Eksperti ESC są tutaj zdecydowanie bardziej precyzyjni, odważni, szeroko wykorzystujący dostępne dane kliniczne. Po raz pierwszy zatem w Wytycznych ESC 2023 — i tego samego należy spodziewać się w wytycznych dotyczących NT ESC 2024 — dokładnie wskazano flozyny, w których przypadku istnieją dowody na ich działanie prewencyjne w NS (5 flozyn), a także flozyny nadające się do leczenia NS skurczowej (3 flozyny) i te, których działanie udowodniono w NS rozkurczowej (2 flozyny). To cenne uzupełnienie, którego tak obawiają się współautorzy Wytycznych ESH 2023, unikając tych rozróżnień, przypomniano w tabeli 9.

Leczenie skurczowej NS wśród pacjentów z NT: jest ono identyczne jak w przypadku pacjentów bez NT, opiera się na wspólnym podawaniu czterech grup leków: środków hamujących układ RA (IKA lub sartan, lub ARNI — sakubitryl/walsartan), BB, antagonistów aldosteronu i flozyn (inhibitorów SGLT2). W przypadku braku kontroli hipotensyjnej (bardzo rzadka sytuacja w przypadku uszkodzonej

czynności lewej komory) w „zielonym” zaleceniu umieszczono dodatkowe podawanie diuretyków i AW będących pochodnymi dihidropirydyny. Werpamil i diltiazem w sytuacji tych chorych są oczywiście przeciwwskazane z uwagi na swoje działanie inotropowo ujemne.

Zasadniczo nie ma pacjentów ze skurczową NS, u których nie można by kontrolować ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu dużych, optymalnych dawek aż czterech leków potencjalnie obniżających ciśnienie (IKA/BB/antagonista aldosteronu/diuretyk) — w codziennej praktyce problemem terapeutycznym u takich pacjentów jest ryzyko hipotonii, a nie złej kontroli hipotensyjnej, stąd umieszczenie tutaj AW jako piątego leku (nie mającego żadnego korzystnego wpływu na rokowanie w NS) jest modelem raczej teoretycznym.

Leczenie rozkurczowej NS wśród pacjentów z NT: obejmuje ono skuteczną terapię hipotensyjną dowolnym z podstawowych leków hipotensyjnych oraz — co zgodne jest z najnowszymi Wytycznymi ESC 2023 dotyczącymi NS — podawanie flozyn. Można rozważyć (zalecenie II klasy „żółty kolor”) dodatkowo dołączenie antagonisty aldosteronu lub zamianę IKA na ARNI (sakubitryl/walsartan).

Poziom wiarygodności dwóch ostatnich zaleceń jest jednak słaby (klasa dowodu B) i bazuje na pojedynczych badaniach klinicznych sprzed ery triumfu flozyn.

16. Nadciśnienie tętnicze powikłane migotaniem przedsionków

W zakresie współistnienia NT z MP w Wytycznych ESH 2023 słusznie rozdzielono zalecenia na

Tabela 9. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Wytyczne ESC 2023) dotyczące flozyn, które można stosować w określonych scenariuszach: prewencji niewydolności serca (NS) w cukrzycy, leczenia NS skurczowej, leczenia NS rozkurczowej

| „EFEKT KLASY” w obrębie flozyn (inhibitory SGLT2)? Zalecenia I klasy według ESC 2023 — kardiodiabetologia |
|--|
| Serca u pacjenta z cukrzycą: EMPAGLIFLOZYNA, DAPAGLIFLOZYNA, ERTUGLIFLOZYNA, KANAGLIFLOZYNA, SOTAGLIFLOZYNA (5) |
| Podaję w celu zmniejszenia ryzyka zgonu/hospitalizacji u pacjenta z cukrzycą/HFrEF: DAPAGLIFLOZYNA, EMPAGLIFLOZYNA, SOTAGLIFLOZYNA (3) |
| Podaję w celu zmniejszenia ryzyka zgonu/hospitalizacji u pacjenta z cukrzycą/ HFmrEF/HFpEF: DAPAGLIFLOZYNA, EMPAGLIFLOZYNA (2) |

HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) — niewydolność skurczowa ze zredukowaną frakcją wyrzucania lewej komory; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) — niewydolność rozkurczowa z zachowaną frakcją wyrzucania lewej komory; HFmrEF (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*) — niewydolność rozkurczowa z minimalnie uszkodzoną frakcją wyrzucania lewej komory

te dotyczące prewencji MP i te koncentrujące się na specyfice leczenia MP współistniejącego z NT. W prewencji MP zwraca się uwagę na szczególną dbałość i czujność diagnostyczną względem wykrycia tej arytmii u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, u osób z przebudową (powiększeniem) lewego przedsionka oraz tych z powikłaniem NT o typie przerostu lewej komory. Pojawiło się ważne zdanie dotyczące używania urządzeń do pomiaru ciśnienia tętniczego także w celu wykrycia MP (regularność tętna). Skutecznie należy leczyć NT, wykorzystywać wszystkie z podstawowych grup leków hipotensyjnych w tym względzie, pamiętać, że niektóre z leków (II klasa zaleceń, zalecenia „żółte”) mogą dodatkowo zmniejszać ryzyko wystąpienia tej arytmii. W wytycznych wymieniono tutaj „leki hamujące układ RA” oraz „BB”, co znowu jest charakterystyczną dla ekspertów europejskich ucieczką od nazwania tych leków bliżej. W Wytycznych PTNT 2019 kwestię tę doprecyzowano, pisząc: *w terapii hipotensyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia MP de novo lub nawrotu MP można rozważyć zastosowanie IKA lub sartanu, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenon*. W Zaleceniach ESC 2021 dotyczących NS dodano do tej listy również leki z grupy ARNI (walsartan/sakubitryl). Nie ma natomiast przekonujących danych, że podawanie leków BB zapobiega napadom MP. Z dostępnych danych EBM wynika jedynie, że u pacjentów leczonych z zastosowaniem BB w przypadku napadu MP objawy są mniejsze lub napad przebiega bezobjawowo. Można zatem polemizować z tak sformułowanym zaleceniem w Wytycznych ESH 2023.

Zalecenia w zakresie opieki nad pacjentem z NT i współwystępującym (najczęściej przewlekłym) MP nie budzą już kontrowersji. W grupie tej (zalecenia „zielone”, I klasa zaleceń) należy skutecznie leczyć NT, co najmniej trzykrotnie mierzyć ciśnienie w trakcie wizyty ambulatoryjnej, pamiętać, że zautomatyzowane pomiary ciśnienia są bardziej wiarygodne w przypadku współistnienia MP dla ciśnienia skurczowego, a mogą nieco przeszacowywać ciśnienie rozkurczowe (zalecenie „żółte”). Preferowaną grupą leków hipotensyjnych są BB, ale jedynie ze względu na ich dodatkowe, wspomniane funkcje kontroli częstości rytmu komór w obrębie MP. Średnia częstość rytmu komór w obrębie MP powinna być według Zaleceń ESH 2023 obniżona do wartości poniżej

110 u/min, a najlepiej poniżej 80 u/min, można dodatkowo wykorzystać do tego digoksynę. To bardzo mało precyzyjne zalecenia, stąd też lekarz praktyk, chcący dowiedzieć się, jak postępować u pacjentów ze współistnieniem NT, MP i objawową tachykardią, powinien sięgnąć raczej po opracowania z wytycznych ESC dotyczących migotania przedsionków (ryc. 7).

Cenną tabelą rekomendacji jest natomiast umieszczenie osobnych zaleceń dotyczących antykoagulacji we współistnieniu MP z NT. Przypomina się w nich (I klasa zaleceń, zalecenia „zielone”), że najlepiej rozpoczynać leczenie przeciwkrzepliwe, gdy wartości skurczowego ciśnienia tętniczego nie przekraczają 160 mm Hg, a zasady te nie różnią się od przyjętych u osób bez NT. Zalecenie „żółte” przypomina, że osoba z NT i MP może otrzymać antykoagulację nawet wtedy, gdy to jedyny czynnik wyliczony ze skali CHA2DS2-VASc.

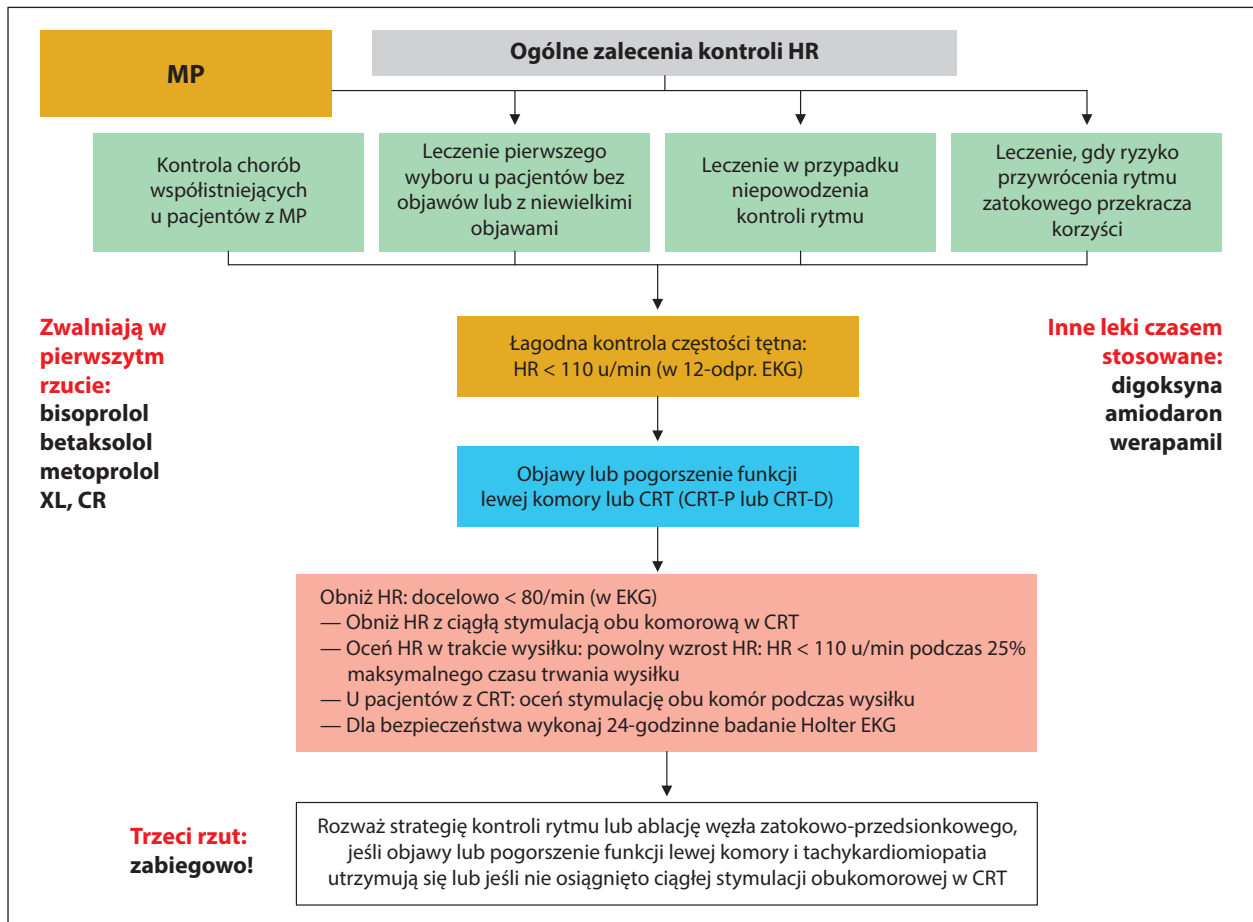
17. Nadciśnienie tętnicze powikłane przebyłym udarem

W Wytycznych ESH 2023, w sekcji poświęconej leczeniu NT w chorobach s-n i zaburzeniach poznawczych, poświęcono sporo miejsca omówieniu postępowania w ostrym udarze krwotocznym i niedokrwiennym. Jednak w odróżnieniu od wytycznych tego towarzystwa z 2018 r. dość mało miejsca poświęcono postępowaniu po przebyłym udarze mózgu lub TIA. Brakuje podsumowania zaleceń dla stanu po przebyłym udarze w tabeli zbiorczej. Poprzednio w takiej tabeli znalazły się 4 zalecenia, w tym 3 klasy I:

1. U pacjentów po ostrym incydencie naczyniowo-mózgowym leczenie NT powinno być wdrożone niezwłocznie po TIA.
2. U pacjentów po ostrym incydencie naczyniowo-mózgowym leczenie NT powinno być wdrożone w ciągu kilku dni po udarze mózgu.
3. Rekomendowanymi w strategii terapeutycznej lekami powinny być połączenia blokerów układu RA (IKA lub sartany) z AW lub diuretykami,

i jedno zalecenie klasy II:

1. U wszystkich chorych z NT po udarze niedokrwiennym lub TIA należy rozważyć docelowe obniżenie ciśnienia skurczowego do przedziału 120–130 mm Hg.



Rycina 7. Zmodyfikowany algorytm obrazujący optymalne postępowanie w zakresie kontroli rytmu komór w obrębie migotania przedsionków — modyfikacja własna obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w zakresie tej jednostki chorobowej. MP — migotanie przedsionków; CRT — kardiowerter defibrylator

W zaleceniu tym nie uwzględniono wieku chorego, jednak w innym miejscu wyraźnie określono, że dotyczy to chorych do 65. rż.

Obecne Zalecenia ESH 2023 w sprawie postępowania po udarze zasadniczo powtarzają niemal literalnie treść zaleceń towarzystwa z 2018 r., nie nadają im jednak rekomendacji określonej klasy. Na przykład stwierdzono, że pierwszorzędnym celem leczenia NT jest osiągnięcie wartości docelowej ciśnienia tętniczego poniżej 140/80 mm Hg, a dalej pod kontrolą kliniczną, o ile to możliwe, osiągnięcie wartości poniżej 130/80 mm Hg, natomiast nieobniżanie ciśnienia skurczowego poniżej 120 mm Hg.

Dość dużo miejsca poświęcono natomiast dyskusji dotyczącej stosowania BB w tej grupie chorych. Wydaje się, że powodem jest nadanie BB szczególnej roli przez obecne wytyczne. To dyskusyjne, ponieważ istnieją silne dane z badań klinicznych (np. LIFE, ASCOT) wskazujące na

mniej efektywność BB w zapobieganiu ponownemu udarowi w stosunku do nowszych klas leków hipotensyjnych. Oczywiście niepodważalne są dowody ze starszych badań (SHEP czy STOP), w których BB i diuretyki także redukowały liczbę udarów.

Autorzy Wytycznych ESH 2023 powołują się również na metaanalizę, w której większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom udaru wykazały leki z grupy AW w stosunku zarówno do BB, jak i IKA. Przyznają jednak, że BB nie mogą być grupą preferowaną w zapobieganiu ponownemu udarowi. Nie rezygnują jednak tak do końca, odsyłając czytelnika do tabeli (tabela 16 na s. 59) podsumowującej schorzenia i sytuacje kliniczne wymagające zastosowania BB (w domyśle zastosowania BB jako leczenia skojarzonego ze względu na chorobę towarzyszącą przebytemu udarowi).

Jest kilka ważnych aspektów, które lepiej niż w obecnych Wytycznych ESH 2023 w odniesieniu

do przebytego udaru przedstawiono w Wytycznych PTNT 2019. Należą do nich między innymi dwa ważne fakty:

1. **Leczenie hipotensyjne jest znacznie skuteczniejsze w redukcji udaru mózgu niż powikłań choroby niedokrwiennej serca.**
2. **Korzyści z leczenia hipotensyjnego w postaci redukcji ryzyka udaru utrzymują się przy niższych wartościach ciśnieniach niż w przypadku innych zdarzeń s-n.**
3. **Dodatkowo polscy eksperci wskazują na skuteczność DTP (indapamid w badaniu PATS i w połączeniu z perindopilem w badaniu PROGRESS) i sartanów (badanie MOSES) w prewencji wtórnej udaru mózgu.**

Głównym zagrożeniem dla chorych po przebytym udarze, jak wskazują wyniki badań epidemiologicznych, jest raczej ponowny udar niż choroba niedokrwienności serca i zawał. Jak wskazywano w poprzednich wytycznych towarzystwa z 2018 r., dość istotną luką w wiedzy jest brak danych na temat potencjalnych korzyści lub ich braku przy ustaleniu docelowych wartości ciśnienia u chorych po udarze na niższym poziomie niż dotąd zalecany.

W Wytycznych ESH 2023, w zaleceniach u chorych po udarze niedokrwinnym, brakuje również jednoznacznego odniesienia się do terapii hipolipemizującej statynami oraz szerszego odniesienia się do wskazań do terapii przeciwplatekowej i antykoagulacyjnej w tej grupie chorych.

18. Nadciśnienie tętnicze powikłane demencją

W bieżących Wytycznych ESH 2023 w specjalnym rozdziale *Co jest nowego i co się zmieniło w nowych wytycznych ESH-2023* wymieniono aż 22 zmiany, wśród nich na miejscu 15. znalazło się zagadnienie *Wpływ nadciśnienia i jego leczenia na zaburzenia poznawcze i demencję*. Zagadnienia znaczenia demencji i zaburzeń poznawczych i ich związków z NT i jego leczeniem były tematem wyodrębnionego w poprzednich wytycznych z 2018 r. podrozdziału. W obecnych wytycznych rozdział ten jest może nieco bardziej rozbudowany. Nie pojawiły się jednak w tej dziedzinie żadne nowe wyniki przełomowych badań randomizowanych, które pozwoliłyby na sformułowanie zaleceń w określonej klasie opartych właśnie na pochodzących

z nich dowodach. Pewną nowością jest zaliczenie w wytycznych (w tabeli 9 zatytułowanej *Ocena zależnych od nadciśnienia uszkodzeń narządowych HMOD*) do badań zalecanych u wszystkich chorych z NT badania funkcji poznawczych z doprecyzowaniem, że chodzi o Mini Mental State Examination (MMSE) lub nowszą Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Oba narzędzia są dostępne w dobrze dopracowanej polskiej wersji językowej i pozwalają w krótkim czasie (do 5 min) uzyskać wiedzę na temat obecności lub braku zaburzeń poznawczych (24–26 pkt) lub otępienia (poniżej 23 pkt) i jego ciężkości ocenianej na podstawie odpowiedzi pacjenta. Praktycznie wykonywanie tych badań, w przekonaniu autorów komentarza, ma znaczenie u osób powyżej 60. lub 65. rż.

W rozdziale poświęconym demencji w wytycznych podkreślono wzrost częstości jej występowania (zarówno naczyniowej, jak i w chorobie Alzheimera) w związku ze starzeniem się społeczeństw oraz fakt, że demencja jest obecnie piątą pod względem częstości przyczyną zgonów. Przytoczono też od lat znany fakt wskazujący, że długoletnie oddziaływanie NT przyczynia się do wzrostu częstości i przyspieszenia pojawienia się demencji, a jego odpowiednio wcześniej rozpoczęte leczenie może opóźnić ten proces i zmniejszyć ryzyko demencji (najprawdopodobniej poprzez zwolnienie progresji sztywności tętnic, zmniejszenie wahań amplitudy ciśnienia tętna i opóźnienie wtórnych do niej zmian mikronaczyniowych oraz zawałów lakunarnych w mózgu). W wytycznych wskazano również na wyniki metaanalizy badań randomizowanych, które wskazują, że obniżenie ciśnienia w okresie 4-letnim (skurczowego/rozkurczowego o 10/4 mm Hg) redukuje o 13% ryzyko wystąpienia demencji. W odniesieniu do wyboru leków, które najskuteczniej mogą zapobiegać demencji, odwołano się do starszych metaanaliz i nowszych subanaliz badania SPRINT-MIND i badania Pre-DIVA, których wyniki sugerują, że sartany, DHP AW, DTP są skuteczniejsze w zapobieganiu demencji niż IKA, NonDHP AW i BB. Tak naprawdę obserwacje te wymagałyby potwierdzenia w poświęconych tym lekom badaniach randomizowanych. Nie poruszono w wytycznych dość kontrowersyjnego tematu: o ile rozpoczęte odpowiednio wcześniej leczenie NT redukuje ryzyko rozwoju demencji, to już w przypadku rozpoznanej demencji leczenie przeciwnadciśnieniowe

nie poprawia zdolności poznawczych chorego, a zbyt niskie ciśnienie u chorego z demencją może nasilać jej objawy.

Jedynym zaleceniem sformułowanym z zastosowaniem słowa „demencja” w Wytycznych ESH 2023 wskazuje, że: *Obecność demencji, podobnie jak obniżony status funkcjonalno-autonomiczny, wymagają indywidualizacji terapii przeciwnadciśnieniowej (I — C). Należy w tym miejscu dodać, że również każdej innej terapii, jak również rozwiązania licznych problemów codziennego funkcjonowania wynikających z demencji, i to właśnie z tego powodu nie należy przeoczyć jej rozpoznania.*

19. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą

Zasady leczenia NT u pacjentów z cukrzycą według Zaleceń ESH 2023 można streścić następująco:

- ciśnienie tętnicze powinno być monitorowane u wszystkich pacjentów z cukrzycą w celu wykrycia NT, ponieważ jest to częsta choroba towarzysząca związana ze zwiększonym ryzykiem s-n i ryzykiem zdarzeń nerkowych;
- NTN lub brak nocnego spadku ciśnienia są częstymi zjawiskami w cukrzycy typu 2 i powinny być monitorowane za pomocą ABPM lub HBPM;
- leczenie hipotensyjne w cukrzycy typu 2 jest zalecane w celu ochrony przed powikłaniami makro- i mikronaczyniowymi;
- natychmiastowe zmiany dotyczące stylu życia i leczenie farmakologiczne zaleca się u osób z cukrzycą typu 2, gdy ciśnienie tętnicze gabinetowe wynosi 140/90 mm Hg lub więcej;
- strategie leczenia farmakologicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 powinny być takie same jak u pacjentów bez cukrzycy, a głównym celem jest obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg;
- kontrola ciśnienia tętniczego w cukrzycy jest trudna i prawie zawsze konieczne jest leczenie skojarzone;
- inhibitory SGLT2 są zalecane w celu ograniczenia zdarzeń sercowych i nerkowych w cukrzycy typu 2. Leki te mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze;
- niesteroidowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*) — finerenon — może być stosowany ze względu na jego właściwości

nefroprotektoryjne i kardioprotektoryjne u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i umiarkowaną do ciężkiej albuminurią. Finerenon ma działanie obniżające ciśnienie tętnicze;

- istnieją tylko ograniczone dane na temat potencjalnych korzyści z połączenia flozyn i finerenonu. Klasyczne zasady leczenia NT u pacjentów z cukrzycą nie uległy zmianie w Wytycznych ESH 2023 i nie są nawet szczegółowo omawiane. Istotne jest, że zasada rozpoczynania terapii hipotensyjnej od leku blokującego układ RA jest praktycznie obowiązkowa u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, a skojarzenie takiego leku z AW (amlodipina lub lerkandipina) lub DTP (indapamid) można traktować równoważnie.

Nowości dotyczą możliwości zastosowania nowych grup leków: flozyn, agonistów receptora GLP-1 i niesteroidowych AA, które redukują zdarzenia sercowe i działają nefroprotektoryjnie u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. W kontekście pacjentów z NT podkreślono zauważony efekt obniżenia ciśnienia przez te leki, lecz na tyle nieduży, że nie uzyskują one raczej statusu leków hipotensyjnych.

20. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta z jaskrą

Pacjenci z NT powyżej 60. rż. powinni być badani w kierunku jaskry.

U pacjentów z NT i jaskrą należy wykonywać częste pomiary ciśnienia, w tym ABPM, szczególnie w przypadku niewyjaśnionego pogorszenia pola widzenia.

U pacjentów z NT i jaskrą należy unikać zarówno bardzo wysokiego, jak i bardzo niskiego ciśnienia, szczególnie w nocy. Z tego względu należy u nich unikać wieczornego podawania leków, ponieważ może to zwiększyć ryzyko niskich wartości ciśnienia w nocy i na skutek tego prowadzić do utraty pola widzenia.

BB obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe i zmniejszają ryzyko jaskry pierwotnej kąta otwartego, dlatego mogą być preferowane u pacjentów z NT i jaskrą.

Ten rozdział znalazł się po raz pierwszy w wytycznych europejskich. Warto dodać, że u pacjentów z NT i jaskrą nie kwestionuje się istnienia krzywej J wartości ciśnienia w odniesieniu do progresji jaskry. Kwestia indywidualizacji terapii hipotensyjnej u pacjentów z jaskrą, polegająca

| | |
|---|---|
| <p>Reverse dippers (risers) Non-dippers</p> | <p>5.11.3. Nadciśnienie tętnicze i jaskra Najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji jaskry, są β-adrenolityki. Wśród czynników ryzyka wystąpienia jaskry oprócz wysokiego ciśnienia tętniczego 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 nadciśnienie tętnicze. Stąd zbyt intensywne leczenie hipotensyjne może prowadzić do progresji jaskry. Jako niekorzystny efekt terapii hipotensyjnej podkreśla się przede wszystkim nadmierny nocny spadek ciśnienia tętniczego i wtórne obniżenie perfuzji ocznej. U pacjentów z jaskrą wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane, o ile ABPM nie wykaże bardzo wysokich wartości ciśnienia tętniczego w nocy.</p> |
| <p>Dippers Extreme dippers</p> | |

Rycina 8. Odmienności leczenia hipotensyjnego u pacjenta z towarzyszącą jaskrą zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r. ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego

na preferowaniu BB i ostrożności w kwestii wieczornego dawkowania leków hipotensyjnych w związku z ryzykiem zbyt niskich wartości ciśnienia w nocy, została po raz pierwszy zawarta w Wytycznych PTNT 2019 (ryc. 8), a oparta była m.in. na wynikach polskich badań przeprowadzonych przez prof. Beatę Krasieńską.

21. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta onkologicznego

Dość obszernie w nowych Wytycznych ESH 2023 potraktowano zagadnienia hipertensjoonkologiczne i należy z uznaniem odnotować ten fakt. Oprócz zaleceń ogólnych typu:

- zmierzenie ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem terapii onkologicznej;
- przypomnienia, że wiele leków onkologicznych może wywołać reakcję hipertensyjną;
- konieczności terapii lęku i bólu w trakcie leczenia onkologicznego;
- szerokiego stosowania ABPM oraz HBPM wśród pacjentów leczonych środkami o potencjalnym działaniu zaostrzającym lub indukującym NT;
- dodatkowej czujności diagnostycznej względem pacjentów z NT rozpoczynających terapię onkologiczną (zalecenie „żółte”: wykonanie dodatkowych badań szacujących potencjalne powikłania NT, a więc wykonanie: badania echokardiograficznego, EKG, oceny funkcji nerek, aktywnego poszukiwania cech NS);

- przypomnienia o konieczności echokardiograficznego monitorowania pacjentów leczonych środkami o dużej kardiotoksyczności zarówno podczas leczenia, jak i w obserwacji odległej (zalecenia o bardzo dużym stopniu ogólności — wytyczne kardiologiczne ESC z 2022 r. szczegółowo rozpisują schematy monitorowania oddzielne dla poszczególnych grup leków przeciwnowotworowych).

W wytycznych ESH 2023 wymieniono wiele zaleceń odnośnie terapii hipotensyjnej w tej grupie chorych, z których najważniejsze to:

- odradzenie rozpoczynania terapii przeciwnowotworowej u pacjentów ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 110 mm Hg) — zalecenie „czerwone” („nie należy”);
- zniechęcenie do stosowania DT/DTP w tej grupie pacjentów (zalecenie „żółte”) z uwagi na liczne problemy, które mogą powodować leki tej grupy wśród pacjentów onkologicznych, takie jak:
 - a) potencjalny wzrost kalcemii, niebezpieczny zwłaszcza u pacjentów z przerzutami do kości;
 - b) potencjalne ryzyko arytmii z uwagi na indukowanie hipokalemii i wydłużanie odstępu QT;
 - c) zwiększone ryzyko hiponatremii;
 - d) potencjalne zwiększenie ryzyka odwodnienia i hipowolemii (pacjenci z racji specyfiki leczenia często z wymiotami i tendencją do odwodnienia);

Tabela 10. Precyzyjne algorytmy inicjacji leczenia hipotensyjnego u różnych pacjentów onkologicznych — schemat zaczerpnięty z zaleceń kardiologicznych opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w 2022 r.

| HBPM [mm Hg] | Zakończone leczenie | Leczenie, rokowanie pomyślne | Przerzuty, przeżycie > 3 lat | Przerzuty, przeżycie prognozowane 1–3 lat | Przerzuty, przeżycie > 1 roku |
|--------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|---|-------------------------------|
| 160+ | Lecz | Lecz | Lecz | Lecz | Lecz |
| 140–159 | Lecz | Lecz | Lecz | Rozważ leczenie | Możesz leczyć |
| 135–139 | Lecz | Możesz leczyć | Rozważ leczenie | Możesz leczyć | Brak |
| 130–134 | Możesz leczyć | Brak | Brak | Brak | Brak |
| < 130 | Brak | Brak | Brak | Brak | Brak |

HBPM (*home blood pressure monitoring*) — domowy pomiar ciśnienia tętniczego

- zakaz stosowania leków, takich jak diltiazem czy werapamil, z uwagi na potencjalne, liczne interakcje lekowe ze starymi i nowymi onkologicznymi;
- przypomnienie (zalecenie „żółte”, II klasa zaleceń), że w przypadku specyficznego, jatrogennego NT po stosowaniu leków hamujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) sięgać powinno się po IKA/sartany i AW (leki o właściwościach wazodilatacyjnych).

W zaleceniu tym warto byłoby przynajmniej wymienić, o jakie leki chodzi, czego również eksperci nie czynią (uwaga: najczęściej stosowane w Polsce leki z grupy hamującej VEGF to: bewacizumab, lenwatinib, sunitinib, axitinib, sorafenib, regorafenib, ponatinib, wandetanib, ramucirumab, pazopanib, kabozantinib, ziv-aflibercept).

Za zbyt ogólne należy uznać pierwsze zalecenie (I klasa, zalecenie „zielone”), które brzmi: *wśród pacjentów onkologicznych obowiązuje ta sama definicja NT, te same wartości służące jego klasyfikacji, cele leczenia, interwencje pozafarmakologiczne, strategie lecznicze, jak dla ogólnej populacji z NT. Logika tego sformułowania gubi się w zestawieniu z następnymi zaleceniami, które wskazują, że tak nie jest. Na szczęście w ostatnim zaleceniu mówi się: u pacjentów ciężko chorych terapia hipotensyjna musi być indywidualizowana zgodnie z objawami, chorobami współistniejącymi, uwzględniająca inne przyjmowane leki w procesie wspólnego podejmowania decyzji o tym leczeniu. Ponownie z tych ogólników mało wynika dla lekarza praktyka, zapomniano w tym zaleceniu również o podstawowych kwestiach decydujących o podjęciu/intensywności leczenia hipotensyjnego: rokowaniu pacjenta i wyjściowej wartości ciśnienia. Wytyczne kardi-*

onkologiczne ESC z 2022 r. są tutaj zdecydowanie bardziej precyzyjne, wskazując dokładnie, w jakich okolicznościach, u kogo, przy jakiej wartości ciśnienia tętniczego należy wdrożyć leczenie hipotensyjne (tab. 10).

22. Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą dną moczanową i hiperurykemią

Częstość NT jest dwukrotnie większa u pacjentów z dną moczanową niż u osób bez dny, a hiperurykemia występuje u około 25% pacjentów z NT.

Podwyższone stężenie kwasu moczowego jest predyktorem rozwoju NT zarówno u dzieci, jak i u dorosłych oraz czynnikiem ryzyka incydentów s-n u pacjentów z NT. Mechanizm tej zależności nie jest znany.

Obniżenie stężenia kwasu moczowego do wartości poniżej 6 mg/dl za pomocą allopurinolu lub innego inhibitora oksydazy ksantynowej zaleca się prewencyjnie w wytycznych leczenia dny moczanowej, co wiąże się z niewielkim obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Sugerowany jest kardioprotekcyjny efekt obniżenia stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu, ale w wynikach dużego badania klinicznego, ALL-HEART, nie potwierdzono tego.

Leki hipotensyjne mają zróżnicowany wpływ na stężenie kwasu moczowego. DT i DTP podwyższają go, dlatego powinno się ich unikać u pacjentów z dną moczanową lub stosować w małej dawce, jeżeli są konieczne do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego.

AW, IKA, sartany nie wpływają na stężenie kwasu moczowego. Wykazano, że losartan obniża stężenie kwasu moczowego poprzez zwiększenie wydalania

Tabela 11. Algorytm postępowania w przypadku hiperurykემii

| 5 kroków leczenia hiperurykემii | |
|--|---|
| Po osiągnięciu celu nie odstawiaj leczenia, monitoruj stężenie kwasu moczowego 2 razy w roku | 5 |
| Rozpocznij allopurinol w dawce 100–200 mg, zwiększając do dawki 300–600 mg | 4 |
| W tym celu zachęcaj do zmian stylu życia, szczególnie zmiany diety | 3 |
| Wyeliminuj leki podwyższające stężenie kwasu moczowego Rozważ obniżenie stężenia kwasu moczowego do wartości < 5 mg/dl | 2 |
| Zainteresuj się stężeniem kwasu moczowego przy wartości > 6 mg/dl, a nawet > 5 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego | 1 |

nerkowego, a BB mogą zmniejszać nerkowe wydalanie moczanów.

Większość stwierdzeń zawarta w tym rozdziale nie budzi zastrzeżeń. Od wielu lat przedmiotem dyskusji jest zasadność obniżania stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu u pacjentów z hiperurykემią w celu redukcji ryzyka s-n. Należy przypomnieć, że Wytyczne PTNT 2019 jako pierwsze zalecenia krajowe sugerowały rozważenie zastosowania inhibitora oksydazy ksantynowej w ramach terapii pozahipotensyjnej zmniejszającej ryzyko s-n, 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 2021, Vol. 28, No. 1, 1–14) sygnowanym m.in. przez prof. Claudio Borgi. Warto przypomnieć przyjęty tam podstawowy algorytm postępowania w przypadku hiperurykემii (tab. 11).

W Zaleceniach PTNT 2019 ograniczono rozważenie zastosowania allopurinolu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek, ponieważ ma on zahamować nadmierną produkcję kwasu moczowego, a jednocześnie wolnych rodników, a nie obniżyć stężenie kwasu moczowego wynikające z upośledzonego wydalania tego kwasu. To nie kwas moczowy *per se*, ale tworzące się przy jego

produkcji wolne rodniki są elementem zwiększającym ryzyko s-n.

W Wytycznych ESH 2023 nie odniesiono się bezpośrednio do kwestii rozważenia leczenia z zastosowaniem allopurinolu u pacjentów z hiperurykემią i wysokim ryzykiem s-n, ale bez rozpoznanej dny moczanowej. Jednak wyniki przytoczonego badania ALL-HEART sugerują, że uznano działanie kardioprotekcyjne allopurinolu za niepotwierdzone. Warto wspomnieć, że metodyka badania ALL-HEART budzi wiele zastrzeżeń. Badanie nie miało grupy placebo, nie było zaślepione, dotyczyło efektywnie pacjentów powyżej 60. rż., z zaawansowaną czasowo chorobą niedokrwinną serca, nie zawierało w kryteriach włączenia podwyższonego stężenia kwasu moczowego i określonego stężenia docelowego, a także nie kontrolowano stężenia tego kwasu w trakcie badania. Tym samym zwiększanie dawek allopurinolu było obowiązkowe, a nie kontrolowane efektem obniżenia stężenia kwasu moczowego. Tych słabości w metodyce stara się uniknąć duże polskie badanie kliniczne ALL-Vascor (*A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of allopurinol on the risk of cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk, including the presence of long-COVID syndrome*), które rozpoczyna się aktualnie w po uzyskaniu finansowania z Agencji Badań Klinicznych.