

nadciśnienie tętnicze

w p r a k t y c e

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO



ROK 2019

TOM 5, NR 1

STRONY 1–98

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok

Katarzyna Kostka-Jeziorny, Krystyna Widecka, Andrzej Tykarski
Badanie aspektów epidemiologicznych hiperurykemii w Polsce

JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF HYPERTENSION

arterial hypertension

i n p r a c t i c e

Nebilet®

Nebivololum

**Kluczowy wybór
w terapii nadciśnienia*¹**



**Oryginalny²,
refundowany³,
1x dziennie²**

* W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, jeśli wskazane są beta-adrenolityki, preferowane powinny być te o działaniu wazodylatacyjnym.

1. Tykarski A. i wsp., Nadciśnienie Tętnicze 2015;1(1):1-70.

2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebilet® 07.2015.

3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.

nadciśnienie tętnicze

w p r a k t y c e

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO



arterial hypertension

i n p r a c t i c e

JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF HYPERTENSION

www.ntwp.viamedica.pl

Redaktor naczelny/Editor-in-Chief Krystyna Widecka (Szczecin, Polska)

Zastępca redaktora naczelnego/Vice Editor Grzegorz Dzida (Lublin, Polska)

Poprzedni redaktorzy naczelni/Past Editor-in-Chief Andrzej Rynkiewicz (Olsztyn, Polska),
Andrzej Tykarski (Poznań, Polska)

Sekretarz Redakcji/Editorial Assistant Marta Sołtysiak (Szczecin, Polska)

Redaktor prowadzący/Managing Editor Justyna Łapińska (Gdańsk, Polska)

Kolegium Redakcyjne/Associate Editors Krzysztof J. Filipiak (Warszawa, Polska), Andrzej Januszewicz (Warszawa, Polska), Mieczysław Litwin (Warszawa, Polska), Jacek Manitiusz (Bydgoszcz, Polska), Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk, Polska), Aleksander Prejbisz (Warszawa, Polska)

Rada Naukowa/Editorial Board

Renata Cífková (Praga, Czechy), Farsang Csaba (Budapeszt, Węgry), Stanisław Czekalski (Poznań, Polska), Anna Dominiczak (Glasgow, Wielka Brytania), Jarosław Fedorowski (Nowy Jork, Stany Zjednoczone), Zbigniew Gaciong (Warszawa, Polska), Jerzy Głuszek (Poznań, Polska), Tomasz Grodzicki (Kraków, Polska), Peter Gross (Drezno, Niemcy), Thomas Hedner (Göteborg, Szwecja), Peter Heering (Flensburg, Niemcy), Włodzimierz Januszewicz (Warszawa, Polska), Stevo Julius (Michigan, Stany Zjednoczone), Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków, Polska), Sverre E. Kjeldsen (Oslo, Norwegia), Franciszek Kokot (Katowice, Polska), Alexandra Konradi (Petersburg, Rosja), Barbara Krupa-Wojciechowska (Gdańsk, Polska), Krzysztof Marczewski (Zamość, Polska), Franz Messerli (Nowy Jork, Stany Zjednoczone), Marius Miglinas (Wilno, Litwa), Peter Nilsson (Malmö, Szwecja), Grzegorz Opolski (Warszawa, Polska), Paolo Palatini (Padwa, Włochy), Roland Schmieder (Erlangen, Niemcy), Jan Staessen (Leuven, Belgia), Katarzyna Stolarz-Skrzypek (Kraków, Polska), Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia), Andrzej Więcek (Katowice, Polska), John Yudkin (Londyn, Wielka Brytania), Tomasz Zdrojewski (Gdańsk, Polska)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Opinions presented in the articles not necessarily represent the opinions of the Editors

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce (ISSN 2450-0526)

jest czasopismem wydawanym przez VM Media Sp. z o.o.

VM Group Sp.k., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk,

tel.: (058) 320-94-53, faks: 320-94-60

e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp.k., Grupa Via Medica,

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk,

tel.: (058) 320-94-94; faks: (058) 320-94-60;

e-mail: redakcja@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Reklamy: należy kontaktować się z VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp.k., Grupa Via Medica

Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk,

tel.: (058) 326-78-18; e-mail: unit1@viamedica.pl

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie
www.ntwp.viamedica.pl

Arterial Hypertension in Practice (ISSN 2450-0526)

is published by VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp.k., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland,

tel.: (+48 58) 320-94-94, fax: (+48 58) 320-94-60

e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Editorial Address:

VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp.k., Grupa Via Medica,

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, Poland,

tel.: (+48 58) 320-94-94, fax: (+48 58) 320-94-60

e-mail: redakcja@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising department, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: (+48 58) 326-78-18; e-mail: marketing@viamedica.pl

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Editorial policies and author guidelines are published on journal website:
www.ntwp.viamedica.pl



18-0247.019.001



Copyright © 2019 Via Medica

Nebilet®

Nebivololum

INFORMACJA O LEKU

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: Nebilet®, 5 mg, tabletki **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda tabletką zawiera 5 mg nebiwololu (*neбиволулу*) w postaci nebiwololu chlorowodoru: 2,5 mg SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) i 2,5 mg RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 141,75 mg laktozy jednowodnej **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletką. Białe, okrągłe tabletki, ze skrzyżowanymi rowkami dzielącymi. Tabletki można podzielić na równe cztery części. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** **Nadciśnienie tętnicze** Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. **Przewlekła niewydolność serca (CHF)** Leczenie stabilnej łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat). **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** **Dawkowanie** **Nadciśnienie tętnicze** *Dorośli pacjenci* Dawka dobową to 1 tabletką (5 mg nebiwololu), najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się widoczne po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie jest uzyskiwane po 4 tygodniach. *Skorzarzenie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi* Beta-adrenolityki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania 5 mg nebiwololu z 12,5 mg do 25 mg hydrochlorotiazdu. *Pacjenci z niewydolnością nerek* Zalecana początkowa dawka dobową nebiwololu dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. *Pacjenci z niewydolnością wątroby* Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie nebiwololu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. *Pacjenci w podeszłym wieku* U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana początkowa dawka dobową nebiwololu wynosi 2,5 mg. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Natomiast, uwzględniając ograniczone doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować szczególną ostrożność i uważnie kontrolować pacjentów. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży. **Przewlekła niewydolność serca** Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej dla danego pacjenta. Pacjent powinien mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez sześć tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. Zaleca się, by lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. U pacjentów otrzymujących lek działający na układ sercowo - naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II, dawka tych leków musi być stała w okresie dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem Nebilet®. Początkowe zwiększanie dawki powinno odbywać się według poniższego schematu, w odstępach 1-2 tygodni, zgodnie z tolerancją leku przez pacjenta: dawkę 1,25 mg nebiwololu należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę, następnie do 5 mg raz na dobę i kolejno do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 10 mg nebiwololu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinno być prowadzone pod nadzorem doświadczonego lekarza przez okres co najmniej 2 godzin, aby mieć pewność, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (ze szczególnym uwzględnieniem parametrów ciśnienia krwi, tętna, zaburzeń przewodzenia, nasilenia objawów niewydolności serca). Wystąpienie objawów niepożądanych może uniemożliwić leczenie maksymalną zalecaną dawką. Jeżeli to konieczne, osiągniętą dawkę można też stopniowo zmniejszać, a w razie potrzeby zwiększać ponownie. Podczas zwiększania dawki, w przypadku nasilenia się objawów niewydolności serca lub wystąpienia nietolerancji produktu, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe odstawienie leku (w przypadku ciężkiego niedociśnienia, nasilenia objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwołem jest zazwyczaj długotrwałe. Nie zaleca się nagłego przerwania leczenia nebiwołem, gdyż może być to przyczyną przemijającego nasilenia się objawów niewydolności serca. W razie konieczności przerwania leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę, w odstępach tygodniowych. *Pacjenci z niewydolnością nerek* U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek nie jest konieczne modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. Ponieważ brak doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,83$ mg/dl), nie zaleca się stosowania nebiwololu w tej grupie pacjentów. *Pacjenci z niewydolnością wątroby* Dane dotyczące podawania nebiwololu pacjentom z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie produktu Nebilet® w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie jest wymagane modyfikowanie dawki, gdyż jej zwiększanie do maksymalnie tolerowanej dawki jest przeprowadzane indywidualnie. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nebilet® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Nebilet® u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania** Podanie doustne. Tabletki można przyjmować razem z posiłkiem. **PRZECIWWSKAZANIA:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; niewydolność lub zaburzenie czynności wątroby; ostra niewydolność serca; wstrząs kardiogeny lub epizody dekompensacji niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, tak jak w przypadku stosowania innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebilet® jest przeciwwskazany w przypadku: zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsiennego; bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stimulatora); stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie; nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy; kwasicy metabolicznej; bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów/min przed rozpoczęciem leczenia); niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg); ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych: **Znieczulenie ogólne** Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenolitycznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenolitycznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę. **Układ sercowo-naczyniowy** Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoijną niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekami beta-adrenolitycznymi należy odstawiać stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreniu się dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wyniesie poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów: z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaud'a, chłamanie przestankowe), ponieważ mogą się one nasilić; z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu ujemnego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia; z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenolitycznych - leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać liczbę napadów dławicowych i wydłużać czas ich trwania. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltazemu, jak również z lekami przeciwytrzymnymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi osłódkowo - szczegółowe informacje. **Metabolizm i układ wewnętrzzwydzielniczy** Produkt Nebilet® nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwoł może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu Nebilet® może nasilić te objawy. **Układ oddechowy** Zaleca się ostrożne stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych. **Inne** Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leczeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergie oraz nasilać reakcje anafilaktyczne. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwołem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania leku. Nie należy nagle przerywać leczenia, o ile nie jest to wyraźnie wskazane. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Ze względu na różnice w chorobach podstawowych, działania niepożądane podano osobno dla nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca. Sklasyfikowano je w zależności od układu i uszczegółowiono w zależności od częstości występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000). **Nadciśnienie tętnicze** **Zaburzenia układu immunologicznego** częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość **Zaburzenia psychiczne** niezbyt często: koszmary senne, depresja **Zaburzenia układu nerwowego** często: ból głowy, zawroty głowy, parestezja; bardzo rzadko: omdlenie **Zaburzenia oka** niezbyt często: **Zaburzenia serca** niezbyt często: bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy **Zaburzenia naczyniowe** niedociśnienie tętnicze, chłamanie przestankowe (lub jego nasilenie) **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** często: duszność; niezbyt często: skurcz oskrzeli **Zaburzenia żołądka i jelit** często: zaparcie, nudności, biegunka; niezbyt często: niestrawność, wzdęcie, wymioty **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** niezbyt często: świąd, wysypka rumieniowa; bardzo rzadko: nasilenie łuszczycy; nieznana: pokrzywka **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** niezbyt często: impotencja **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** często: zmęczenie, obrzęk. Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenolityczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziebienie i (lub) zasinienie kończyn, zespół Raynaud'a, suchość spojówek, oraz zespół oczno-słuzówkowo-skrótny typowy dla praktołu. **Przewlekła niewydolność serca** Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego z zastosowaniem placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwoł oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwołem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi u pacjentów otrzymujących nebiwoł były bradykardia i zawroty głowy, występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za szczególnie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwołem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo; niedociśnienie ortostatyczne była zgłaszane przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwołem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo; nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwołem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwołem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo; obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwołem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Niemcy **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** wydany przez Prezesa URPLWMiPB: 4040 Aktualizacja: 21.07.2015. Cena detaliczna: 16,12 PLN Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta: 9,49 PLN. **Ceny z dn. 01.05.2019.** Lek wydawany z przepisu lekarza (Rx). **INFORMACJA NAUKOWA:** BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o., ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel. 22 566 21 00. Pełna informacja o leku dostępna na cządem.

Przygotowano: maj 2019, PL-NEB-2019-C2-8-PRINT



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

**Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o., ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa,
tel. +48 (22) 566 21 00, fax +48 (22) 566 21 01, e-mail: biuro@berlin-chemie.com**

nadciśnienie tętnicze

w p r a k t y c e

PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

arterial hypertension

i n p r a c t i c e

JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF HYPERTENSION



Spis treści

ZALECENIA

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 1

PRACA ORYGINALNA

Badanie aspektów epidemiologicznych hiperurykემii w Polsce

Katarzyna Kostka-Jeziorny, Krystyna Widecka, Andrzej Tykarski 87

Nebicard

Nebivololum 10 mg

Skrócona informacja o leku: NEBICARD.

Nebicard, 10 mg, tabletki: każda tabletką zawiera 10 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 10,90 mg nebiwololu chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 171,92 mg laktozy jednowodnej w 1 tablecie. **Grupa farmakoterapeutyczna:** wybórce beta-adrenolityki. **Kod ATC:** C07AB12. **Wskazania do stosowania:** **Nadciśnienie tętnicze:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samotnego. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: **Nadciśnienie tętnicze, Dorosli:** Dawka wynosi pół tabletki (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowane codziennie o tej samej porze. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie leku może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. **Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi:** Lek blokujący receptory beta-adrenergiczne mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania leku Nebicard z hydrochlorotiazidem w dawce 12,5-25 mg. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów. **Dzieci i młodzież:** Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących lek działający na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nebicard. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę (takich dawek nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg lub cztery dawki po 1,25 mg), następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczanego lekarza, przez okres trwający co najmniej 2 godziny, aby upewnić się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, brak zaburzeń przewodzenia i objawów nasilenia niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwiać leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane. Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zaleca się zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenowego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest zwykle leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolem, ponieważ może to prowadzić do przemieszającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 50 μ mol/l). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. **Dzieci i młodzież:** Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży. **Sposób podawania:** Tabletkę lub jej części należy poknać popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletkę mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niewydolność lub zaburzenia czynności wątroby. Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebicard jest przeciwwskazany w przypadku: zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsiennego, bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stimulatora), stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy, kwasicy metabolicznej, bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów na minutę przed rozpoczęciem leczenia), niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg), ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Patrz również punkt Działania niepożądane. Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych. **Znieczulenie ogólne:** Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzania do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę. **Układ sercowo-naczyniowy:** Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoistową niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy odstawiać stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreniu się dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wyniesie poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć. Leki zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaua, a choroba zastawki), ponieważ mogą się one nasilić, z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu umiarkowanego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia; z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenergicznych – leki beta-adrenolityczne mogą zwiększyć liczbę napadów dławicowych i wykluczyć czas ich trwania. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwartemiatycznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. **Metabolizm / układ wewnątrzwydzielniczy:** Nebicard nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu Nebicard może nasilić te objawy. **Układ oddechowy:** Należy ostrożnie stosować lek beta-adrenolityczny u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych. **Inne:** Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leżeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergie oraz nasilać reakcje anafilaktyczne. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** **Interakcje farmakodynamiczne:** Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych. **Niezalecane leczenie skojarzone:** Leki przeciwartemiatyczne klasy I (chinydina, hydrochinydina, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon); możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego umiarkowanego. **Antagoniści wapnia** typu werapamilu/diltiazemu: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom stosującym lek beta-adrenolityczny może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego. **Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rylmenidyna):** jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia wspólnego (zmniejszenie częstości tętna i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększyć ryzyko, nadciśnienia z odbicia. **Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie:** Leki przeciwartemiatyczne klasy III (amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Środki do znieczulenia ogólnego – halogenowe środki znieczulające: stosowanie beta-adrenolityków i leków znieczulających może osłabiać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia. Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania beta-adrenolityków. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem Nebicard. **Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:** mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). **Bakofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (przeciwnowotworowy lek wspomagający):** jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego. **Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:** Glikozydy naparstnicy: jednoczesne stosowanie może wykluczyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji z glikozydami naparstnicy. Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny. **Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny (amlodypina, felodypina, lacypidyna, nifedypina, nikardypina, nifedypina, nifedypina):** jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z niewydolnością serca nie można również wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór. **Leki przeciwpacochowe, przeciwdepresyjne (trojprścieniowe, barbiturany i fenotiazyny):** jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie addtywne). **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):** brak wpływunahipotensyjne działanie nebiwololu. **Leki sympatykomimetyczne:** jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności sympatykomimetycznej leków o działaniu adrenomimetycznym, zarówno na receptory alfa-1 jak i beta-adrenergiczne (ryzyko nadciśnienia, ciężkiej bradykardii i bloku serca). **Interakcje farmakokinetyczne:** Ponieważ metabolizm nebiwololu odbywa się za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności z paroksetyną, fluoksetyną, tiorydazyną i chinydynam, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nasilonej bradykardii i działań niepożądanych. Jednoczesne stosowanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie ranitydyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Możliwe jest jednoczesne stosowanie leku Nebicard i leków zobojętniających kwas żołądkowy, pod warunkiem, że produkt Nebicard jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniaczy - pomiędzy posiłkami. Jednoczesne zastosowanie nebiwololu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazidu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Nebiwolol nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** Nebiwolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/norodorka. Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy stosować wybórce beta-, adrenolityki. Nebiwololu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest konieczne. Jeśli leczenie nebiwolem placebo odstępek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie ortostatyczne-byla zgłaszane przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. **Zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobioch, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie:** Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. **Objawy:** Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca. **Leczenie:** W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać ściśle obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu leku pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec wykonując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metylopatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylnie izoprenaliny chlorowodoru, rozpoczynając od dawki około 5 μ g/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 μ g/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli powyższe dawki powinny okazać się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 μ g/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godzin, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podawać glukagon w infuzji dożylny w dawce 70 μ g/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne mogą być konieczne wszczęcie rozrusznika serca. **Podany odpowiednio:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr:** 25056 Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Dostępne opakowania:** 14, 28 i 56 tabletek. **Opdatność leku:** 100%.

Klasyfikacja układów i narządów	Często (<1/100 do <1/10)	Niezbýt często (<1/100 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/1000)	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmarny senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego			omdlenie	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, chromanie zastawkowe (lub jego nasilenie)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcie, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, oziębienie i (lub) zasinienie kończyn, objaw Raynaua, suchotę spojówek, oraz zespół oczno-słuzówkowo-skórny typowy dla prakrotołu. **Przewlekła niewydolność serca:** Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego kontrolowanego placebo, w którym wzięło udział 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwolem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odstępek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 5,2% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie ortostatyczne-byla zgłaszane przez 2,1% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,0% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. **Zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanym działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobioch, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie:** Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. **Objawy:** Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca. **Leczenie:** W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać ściśle obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu leku pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec wykonując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metylopatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylnie izoprenaliny chlorowodoru, rozpoczynając od dawki około 5 μ g/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 μ g/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli powyższe dawki powinny okazać się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 μ g/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godzin, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podawać glukagon w infuzji dożylny w dawce 70 μ g/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne mogą być konieczne wszczęcie rozrusznika serca. **Podany odpowiednio:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr:** 25056 Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Dostępne opakowania:** 14, 28 i 56 tabletek. **Opdatność leku:** 100%.

Nebicard

Nebivololum 5mg, 10mg

Strzał w 10-tkę!

Jedyny nebivolol na polskim rynku
w dawkach **5mg i 10mg**

5 mg x 28 tabl.

5 mg x 56 tabl.

10 mg x 28 tabl.



VII KONFERENCJA CZASOPISMA **ACTA** **ANGIOLOGICA**

Warsztaty z farmakoterapii w chorobach naczyń

Gdańsk, 13–14 września 2019 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz

www.angiologia.viamedica.pl



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

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

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

Wprowadzenie

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

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

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

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

Kolory te oznaczają:

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

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

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

1. Epidemiologia i prewencja nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (NT) pozostaje najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, a według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest wciąż pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie. Wysokość ciśnienia tętniczego (CT) wykazuje liniowy związek ze śmiertelnością i zapaadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar, choroba tętnic obwodowych), niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wśród osób po 50. roku życia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SCT) lepiej opisuje ryzyko sercowo-naczyniowe, dodatkowym wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia jest ciśnienie tętna, czyli różnica pomiędzy wartością SCT a wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego (RCT).

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

Rozwojowi NT można zapobiegać przede wszystkim poprzez wpływ na uwarunkowania środowiskowe. Najskuteczniejszą metodą uniknięcia lub opóźnienia rozwoju NT (prewencja pierwotna) jest modyfikacja stylu życia, a zwłaszcza zapobieganie otyłości oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Pre-

wencję pierwotną dzieli się na populacyjną, skierowaną do ogółu osób, oraz celowaną, dotyczącą osób zagrożonych NT w stopniu większym niż ogół populacji. Te intensywniejsze działania powinny być skoncentrowane na następujących grupach osób:

1. Pacjenci z rodzinnym obciążeniem chorobami układu krążenia (udar mózgu), zawał serca, niewydolność serca) — kobiety przed 65. rż., mężczyźni przed 55. rż.
2. Osoby z cukrzycą lub współistniejącą chorobą nerek.
3. Chorzy z przynajmniej dwoma klasycznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
4. Osoby z CT wynoszącym 130/85 mm Hg lub wyższym.

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

Mianem prewencji wtórnej późnej (trzeciorzędowej) określa się działania terapeutyczne podejmowane wobec osób z rozpoznaną chorobą, których celem jest zapobieżenie lub przynajmniej odsunięcie w czasie jej niekorzystnych następstw (powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych). Publiczna wiedza na temat zagrożeń związanych z wysokim CT, choć poprawia się, nadal pozostaje niezadowolająca. W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że odsetek osób z rozpoznany NT niepodlegających leczeniu hipotensyjnego zmniejszył się z 18% do 13%.

2. Rozpoznanie i klasyfikacja

Podstawą rozpoznania NT jest prawidłowo wykonany pośredni gabinetowy pomiar CT. Zakaz stosowania urządzeń zawierających rtęć w krajach Unii Europejskiej powoduje, że obecnie do pomiaru CT zaleca się używanie sfigmomanometrów automatycznych, półautomatycznych osłuchowych lub oscylometrycznych. Uzyskanie wiarygodnej wartości CT wymaga zastosowania aparatu spełniającego kryteria dokładności pomiarów, odpowiedniego przygotowania pacjenta i prawidłowej techniki badającego (tab. I). Zaleca się prowadzenie pomiarów

Tabela I. Zasady prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim

Wymagania dotyczące sprzętu pomiarowego
Aparat na ramię posiadający certyfikat dokładności (patrz: www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt)
U większości pacjentów pomiar wartości CT należy przeprowadzić z zastosowaniem standardowego mankietu naramiennego (szerokość 12–13 cm, długość 35 cm); w przypadku obwodu ramienia pacjenta > 32 cm należy zastosować większy mankiety, a u pacjentów z obwodem < 24 cm — odpowiednio mniejszy
Przygotowanie pacjenta do pomiaru ciśnienia
Co najmniej 30 minut przed wykonaniem pomiaru pacjent powinien powstrzymać się od spożywania kawy, palenia papierosów i przyjmowania innych substancji stymulujących
Pomiar należy wykonać przynajmniej po 5-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, z zachowanym komfortem cieplnym. Kończyna, na której wykonywany jest pomiar CT, powinna być zgięta w łokciu, rozluźniona i wsparta na poziomie serca pacjenta. Ramię powinno być wolne od uciskającej odzieży
Technika pomiaru ciśnienia tętniczego
Wykonując pomiar metodą klasyczną, osłuchową, mankiety należy napompować do ciśnienia o 30 mm Hg wyższego od ciśnienia, przy którym słyszalne są tony/wyczuwalne jest tętno. Wypuszczanie powietrza z mankiety odbywa się z prędkością 2 mm Hg/s
Należy przeprowadzić pomiar na obu kończynach górnych, natomiast w celu odległego monitorowania CT i oceny skuteczności terapii hipotensyjnej należy wykonywać pomiary na ręce, na której wartość CT była wyższa
W metodzie osłuchowej za ciśnienie skurczowe (SCT) uznaje się moment pojawienia się pierwszego tonu przy opróżnianiu mankiety — I faza Korotkowa, a za ciśnienie rozkurczowe (RCT) uznaje się moment zaniku słyszalności ostatniego tonu przy opróżnianiu mankiety — V faza Korotkowa
Dla ustalenia wartości CT należy obliczyć średnią z 2 ostatnich pomiarów; za standard należy przyjąć przynajmniej 3-krotny pomiar wartości CT przeprowadzony w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 minut. W przypadku różnic pomiędzy wartościami CT pomiędzy poszczególnymi pomiarami (> 10 mm Hg) należy przeprowadzić dodatkowe pomiary
Pomiar wartości CT u pacjentów z arytmia (np. migotanie przedsionków) powinien być przeprowadzony metodą osłuchową
W pierwszorazowej ocenie u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić próbę ortostatyczną, wykonując pomiary CT po 1. i 3. minucie od zmiany pozycji z siedzącej na stojącą. Rozpoznanie hipotonii ortostatycznej definiuje obniżenie wartości SCT o ≥ 20 mm Hg lub RCT ≥ 10 mm Hg lub obniżenie SCT < 90 mm Hg. Próbę ortostatyczną z pozycji leżącej do stojącej należy rozważyć u osób starszych, chorych na cukrzycę lub innych pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozwoju hipotonii ortostatycznej. W grupie tej należy rozważyć przedłużenie do 5 minut próby oceny ortostatycznego spadku CT
Pomiar tętna powinien być wykonany w celu wykluczenia istotnych arytmii; spoczynkowa częstość rytmu serca stanowi także element oceny ryzyka sercowo-naczyniowego
Przy różnicy wartości CT pomiędzy kończynami jako właściwą należy przyjąć wartość wyższą (preferowany pomiar jednoczasowy, a w przypadku jego niedostępności — pomiar sekwencyjny)

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

CT z zastosowaniem mankietów naramiennych, aparatami posiadającymi certyfikat (lista walidowanych aparatów pomiarowych została zamieszczona na stronie Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt).

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

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

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

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

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

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

Tabela II. Zalecenia dotyczące prowadzenia domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (CT)

Zaleca się używanie w pełni automatycznych aparatów posiadających walidację z mankiem zakładanym na ramię (patrz: http://www.nadcisnienie-tetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt)
Pomiary należy wykonywać przez 6–7 kolejnych dni przed wizytą (min. 3 dni)
Należy wykonywać po 2 pomiary w kilkuminutowych odstępach, rano i wieczorem, o stałych porach (np. 6.00–18.00, 7.00–19.00 itp.). Pomiar powinien być wykonywany przed przyjęciem leków i przed jedzeniem
Zaleca się wykonywanie pomiarów zgodnie z zasadami opisanymi w tabeli I
Pacjent powinien zapisywać uzyskane wartości CT w poszczególnych pomiarach w dzienniczku samokontroli
Średnie CT dla HBPM oblicza się, pomijając wartości z pierwszej doby prowadzenia pomiarów
Należy rozważyć celowość HBPM u chorych z podwyższonym poziomem lęku
Wartości pomiarów domowych nie powinny służyć do doraźnej modyfikacji terapii przez samego pacjenta

HBPM (*home blood pressure monitoring*) — domowe pomiary ciśnienia tętniczego**Tabela III.** Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego (NT) na podstawie wyniku pomiarów w gabinecie lekarskim i poza nim

Kategoria	SCT [mm Hg]		RCT [mm Hg]
Pomiary w gabinecie	≥ 140	i/lub	≥ 90
Całodobowa rejestracja CT (ABPM)			
— w ciągu dnia (lub czuwania)	≥ 135	i/lub	≥ 85
— w nocy (lub w czasie snu)	≥ 120	i/lub	≥ 70
— średnia w ciągu doby	≥ 130	i/lub	≥ 80
Pomiary domowe (średnia z min. 3 dni)	≥ 135	i/lub	≥ 85

ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego; CT — ciśnienie tętnicze; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze**Tabela IV.** Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego. Stopniowanie nadciśnienia tętniczego (NT) jest właściwe jedynie dla pomiarów gabinetowych

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

RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

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

2.1. Automatyczne, nienadzorowane pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim

Technika wykonywania automatycznych, nienadzorowanych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim (AOBPM, *automated office blood pressure measurement*) jest zbliżona do procedury mierzenia ciśnienia w gabinecie lekarskim, z tą różnicą, że pod-

czas kolejnych pomiarów CT w obecności pacjenta nie ma personelu medycznego. Aparat jest programowany w ten sposób, aby sekwencyjne pomiary CT w odstępach 1–3-minutowych rozpoczęły się po 5 minutach od uruchomienia, a zatem po opuszczeniu pomieszczenia przez pielęgniarkę czy lekarza. Zabieg ten pozwala na zmniejszenie lub eliminację wpływu stresu na wartości CT (efekt białego fartucha). Wartości CT uzyskane w pomiarach AOBPM są z reguły niższe niż w pomiarach gabinetowych

wykonywanych w sposób klasyczny o ok. 5–15 mm Hg dla SCT i są porównywalne do wartości CT rejestrowanych w pomiarach domowych lub ambulatoryjnych w okresie aktywności. Z uwagi na bardzo ograniczone dane dotyczące predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie ciśnienia AOBPM, niejasną relację do wartości ciśnienia gabinetowego oraz nieduże rozpowszechnienie metody dotychczas nie ustalono norm i wartości decyzyjnych dla tego rodzaju pomiarów.

2.2. Pozagabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego

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

2.2.1. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiar CT w warunkach domowych (HBPM, *home blood pressure monitoring*) nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji białego fartucha, obserwowanej często podczas pomiaru w gabinecie lekarskim, ale także wykazuje dużą zgodność z wynikami obserwowanymi w ciągu dnia w ABPM. Wartości CT rejestrowane w domu wykazują również lepszą korelację z ryzykiem sercowo-naczyniowym niż obserwowane w gabinecie lekarskim. W diagnostyce NT za prawidłowe CT w pomiarach domowych przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów przekraczającą lub równą 135 i/lub 85 mm Hg.

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

Dla pacjenta samodzielny pomiar CT jest stosunkowo łatwy do wykonania, może się także przyczynić do poprawy współpracy i efektywności leczenia poprzez zaangażowanie chorego w proces terapeutyczny. Warunkiem jest dokładne nauczanie pacjenta techniki pomiaru oraz stosowanie atestowanego aparatu. Trudność może stanowić fakt, że jedynie nieliczne aparaty dostępne na rynku w Polsce spełniają kryteria jakości. Szczegółowe wskazania do HBPM wymieniono w tabeli II.

2.2.2. Automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM) prowadzony jest zwykle w czasie 24-godzin (rzadziej przez 2 doby). Interwały kolejnych pomiarów programuje się co 15–30 minut w okresie aktywności oraz 30–60 minut w czasie snu badanego. Zwiększenie liczby pomiarów poza gabinecie lekarskim, w warunkach odpowiadających naturalnemu środowisku pacjenta, pozwala na bardziej wiarygodną ocenę rzeczywistego CT. Za prawidłowe CT oznaczone za pomocą ABPM należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mm Hg w ciągu dnia i 120/70 mm Hg w nocy oraz poniżej 130/80 mm Hg w ciągu doby. Wartości średnie z ABPM (również HBPM) lepiej określają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i wykazują większy stopień korelacji z występowaniem powikłań narządowych niż wyniki pomiarów w gabinecie.

Pomimo niewątpliwej przydatności klinicznej ABPM ma również pewne ograniczenia, między innymi wysoki koszt badania, niezadowalającą dostępność i niepewną powtarzalność wyników (choć większą niż w pomiarach tradycyjnych). W celu uzyskania wiarygodnych wyników konieczne jest korzystanie z aparatów mających walidację oraz zastosowanie standaryzowanej techniki pomiaru.

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

3. Diagnostyka

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

Celem oceny klinicznej jest ustalenie:

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

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

Wskazania do wykonywania ABPM
Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia w pomiarach gabinetowych i niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym
Podejrzenie nadciśnienia białego fartucha — nadciśnienie 1. stopnia w pomiarach gabinetowych — nadciśnienie bez powikłań narządowych i niskie globalne ryzyko sercowo-naczyniowe — znaczne różnice CT w pomiarach gabinetowych (> 20 mm Hg) lub różnice między pomiarami domowymi a gabinetowym
Podejrzenie nadciśnienia tętniczego maskowanego — wysokie prawidłowe CT w gabinecie — prawidłowe CT w gabinecie przy istniejących subklinicznych uszkodzeniach narządowych lub przy dużym globalnym ryzyku sercowo-naczyniowym — podejrzenie nadciśnienia nocnego i/lub nieprawidłowego profilu dobowego CT
Podejrzenie hipotonii (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności) lub dysfunkcji układu autonomicznego
Wykrywanie prawdziwego lub rzekomego nadciśnienia opornego — podejrzenie efektu białego fartucha u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym
Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
Specyficzne wskazania do wykonania ABPM: — nadciśnienie tętnicze u pacjentów z jaskrą — ocena wysokości CT w nocy i jego spadku u chorych z OBS, cukrzycą, PChN oraz po przeszczepieniu narządów unaczynionych
Zasady wykonywania ABPM
Pierwszy pomiar na obu kończynach przy użyciu standardowego sfigmomanometru na obu kończynach wg ogólnych zasad (patrz: tab. I)
Przy różnicy CT pomiędzy ramionami: ≤ 10 mm Hg (SCT) — mankiet założyć na rękę niedominującą > 10 mm Hg — mankiet założyć na rękę o wyższym ciśnieniu
Dobranie odpowiedniego mankieta i pomiar automatycznym rejestratorem
Jeśli różnica między początkowo zmierzonymi wartościami a pomiarem CT przez rejestrator przekracza 5 mm Hg, należy ponownie dopasować mankiet urządzenia
Wyznaczyć odstęp pomiędzy pomiarami (preferowane 15–20 min w dzień i 30 min w nocy)
Wyłączyć wyświetlanie wyniku
Wydać pacjentowi dzienniczek aktywności (oraz numer telefonu kontaktowego)
Ja zadowolające należy uznać badanie, w którym zarejestrowano co najmniej 70% zaplanowanych pomiarów CT w ciągu dnia i nocy

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

3. Współistnienia cukrzycy i jej powikłań.
4. Współistnienia innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

3.1. Badanie podmiotowe

W wywiadach uzyskanych od pacjenta należy zwrócić uwagę na czas trwania NT, stwierdzone wcześniej wartości CT oraz stosowane leczenie i jego efekty. Zebrane dane powinny uwzględniać objawy wskazujące na wtórny charakter NT, obecność czynników ryzyka, chorób współistniejących, rodzinne wywiady NT i chorób układu krążenia czy nerek, które mogą wskazywać na dziedziczne tło. Należy odnotować przyjmowanie innych leków mogących wpływać na wartość CT, jak również zwrócić uwagę na objawy sugerujące możliwość nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (niepamięć nazw leków i da-

wek, nieregularne wizyty, braki dokumentacji, duża zmienność CT w kontroli domowej). U kobiet konieczne jest uzyskanie informacji o wartościach CT w trakcie ciąży. Należy odnotować fakt stosowania używek, w tym alkoholu oraz palenia tytoniu, podając liczbę paczkolet, zmiany masy ciała, nawyki żywieniowe.

3.2. Badanie przedmiotowe

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

W dokumentacji należy odnotować masę ciała, wzrost pacjenta oraz obliczyć wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) = masa ciała [kg]/(wzrost [m])². Nadwagę rozpoznaje się, gdy wyliczony BMI wy-

nosi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, a otyłość, gdy wynosi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Z uwagi na fakt, że interpretacja wartości BMI może budzić kontrowersje w pewnych grupach pacjentów (np. u osób starszych), należy jednocześnie oszacować stopień otyłości na podstawie pomiaru obwodu talii (obwód brzucha w płaszczyźnie poziomej na wysokości górnego brzegu talerza biodrowego). W praktyce obwód talii przekraczający 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn należy uznać za wartości alarmowe, natomiast 88 cm u kobiet i 102 cm u mężczyzn za wartość krytyczną, po przekroczeniu której jednoznacznie zaleca się redukcję masy ciała.

3.3. Badania dodatkowe u chorych na nadciśnienie tętnicze

Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na:

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

3.3.1. Badania podstawowe

Badania podstawowe obejmują:

- morfologię krwi;
- stężenie glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w przypadku wskazań;
- stężenie sodu i potasu w surowicy;
- stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i LDL (*low-density lipoproteins*) oraz triglicerydów w surowicy;
- stężenie kreatyniny w surowicy i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*);
- stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w surowicy;
- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) w surowicy;
- badanie ogólne moczu (z oceną osadu moczu);
- ocena albuminurii (test paskowy lub inny);
- 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram.

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

3.3.2. Badania dodatkowe

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

- badanie USG nerek z oceną dopplerowską przepływów w tętnicach nerkowych;
- badanie echokardiograficzne*;
- obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (UACR, *urine albumin-to-creatinine ratio*) (poranna próbka moczu);
- obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ARR, *aldosterone-to-renin ratio*) po 2 godz. pionizacji (chorzy z NT 2. i 3. stopnia);
- badanie dna oka (chorzy z NT 2. i 3. stopnia).

U każdej kobiety z NT w wieku rozrodczym należy wykonać jakościową ocenę białkomoczu oraz badanie USG nerek z oceną dopplerowską przepływów w tętnicach nerkowych. U kobiet planujących ciążę należy rozważyć ocenę ilościową białkomoczu.

*Badanie echokardiograficzne w porównaniu z EKG jest badaniem bardziej czułym w wykrywaniu przerostu lewej komory serca, ponadto dostarcza istotnych informacji dotyczących struktury i funkcji serca. Pozwala na bardziej dokładną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, a w obserwacji odległej umożliwia monitorowanie skuteczności leczenia. Badanie echokardiograficzne powinno obejmować ocenę:

- masy mięśnia lewej komory i grubości przegrody i ściany tylnej;
- funkcji skurczowej lewej komory;
- funkcji rozkurczowej lewej komory (ze szczególnym uwzględnieniem wymiarów lewego przedsionka);
- obecności poszerzenia aorty i cech koarktacji aorty;
- zastawek serca.

3.3.3. Badania rozszerzone

W zależności od wskazań diagnostykę chorych z NT można rozszerzyć o:

- badanie dopplerowskie tętnic szyjnych;
- 24-godzinną rejestrację EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca;
- badanie wskaźnika kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*);
- badanie prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*);
- ocenę wydalania sodu i potasu z moczem;
- ilościową ocenę białkomoczu/albuminurii.

Dalsze badania specjalistyczne mają na celu wykrycie niektórych powikłań narządowych (np. rezonans magnetyczny u osób z podejrzeniem encefalopatii nadciśnieniowej), zwykle są konieczne dla ustalenia

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

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

ABI (ankle-brachial index) — wskaźnik kostka-ramię; ALAT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HDL (high-density lipoproteins) — lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) — lipoproteiny niskiej gęstości; OGTT (oral glucose tolerance test) — doustny test obciążenia glukozą; PWV (pulse wave velocity) — prędkość fali tętna; TSH (thyroid-stimulating hormone) — hormon tyreotropowy

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

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

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

lub wykluczenia wtórnych postaci NT. Zestawienie wszystkich badań diagnostycznych wykonywanych u pacjenta z NT zawarto w tabeli VI.

3.3.4. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

U większości pacjentów w chwili postawienia rozpoznania NT wykrywa się współistniejące czynniki rzutujące na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Globalne ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się u wszystkich pacjentów z NT, biorąc pod uwagę wysokość CT (stopień), obecność innych klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych, powikłań sercowo-naczyniowych i PChN (tab. VII i VIII).

Szacowane ryzyko określa się jako niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. Interpretacja poziomu ryzyka (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie) według modelu *Framingham* oznacza, że 10-letnie, absolutne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio: $< 15\%$, $15\text{--}20\%$, $20\text{--}30\%$ i $> 30\%$. Natomiast według europejskiej skali *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) 10-letnie absolutne ryzyko chorób sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem (CVD, *cardiovascular death*) wynosi przy poszczególnych poziomach ryzyka w przybliżeniu odpowiednio: $< 1\%$, $1\text{--}5\%$, $5\text{--}10\%$ i $> 10\%$. Dla populacji europejskich zaleca się stosowanie dostosowanej skali SCORE. W Polsce odpowiada jej

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

Subkliniczne uszkodzenia narządowe w przebiegu nadciśnienia
Sztynność tętnic: ciśnienie tętna (u starszych chorych) ≥ 60 mm Hg PWV > 10 m/s
Elektrokardiograficzne cechy LVH — wskaźnik Sokolowa-Lyona $> 3,5$ mV — amplituda załamka R w aVL $> 1,1$ mV — iloczyn Cornell > 2440 mV*ms
Echokardiograficzne cechy LVH Wskaźnik masy lewej komory (LVM): mężczyźni > 50 g/m ^{2.7} ; kobiety > 47 g/m ^{2.7} [wzrost w m ^{2.7}] U osób z prawidłową masą ciała można indeksować względem BSA. LVM/BSA > 115 g/m ² (mężczyźni) i > 95 g/m ² (kobiety)
Wskaźnik kostka–ramię $< 0,9$
PChN 3. stopnia z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² (BSA) lub PChN ≥ 4 . stopnia z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² (BSA)
Albuminuria (30–300 mg/24 h) lub stosunek stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (najlepiej z porannej zbiórki moczu)
Zaawansowana retinopatia (wylewy lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego)
Cukrzyca
Cukrzyca niepowikłana
Cukrzyca powikłana (typowe powikłania mikroangiopatyczne i makroangiopatyczne)
Jawne choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek
Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwienny, krwawienie śródmózgowe, TIA
Choroba wieńcowa: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego
Błaski miażdżycowe uwidocznione w badaniach obrazowych
Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory
Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych
Migotanie przedsionków

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

skala Pol-SCORE 2015 (tab. IX). Stosowanie karty SCORE zaleca się u osób bez współistniejących chorób układu krążenia, cukrzycy, w wieku powyżej 40 lat.

U wszystkich chorych na NT polecane jest szacowanie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniającego stadium zaawansowania choroby nadciśnieniowej. Stadium 1. to choroba niepowikłana, w której współwystępują niemodyfikowalne i modyfikowalne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych; Stadium 2. to choroba bezobjawowa, w której współistnieją powikłania narządowe choroby nadciśnieniowej, takie jak przewlekła choroba nerek

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

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

Tabela IX. Ocena globalnego ryzyka wg skali Pol-Score

SBP [mm Hg]	Mężczyźni										Wiek	Kobiety									
	Niepalący					Palący						Niepalące					Palące				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	28	33	38	43	50	49	56	62	69	76	70	17	20	24	28	32	32	37	43	49	55
160	20	24	28	32	38	37	43	49	55	62		12	14	17	20	24	23	27	32	37	42
140	14	17	20	24	28	27	32	37	43	49		8	10	12	14	17	17	20	23	27	32
120	10	12	14	17	20	20	23	27	32	37		6	7	8	10	12	12	14	17	20	23
180	17	20	24	28	32	32	37	43	49	55	65	9	10	12	15	17	17	20	24	28	32
160	12	14	17	20	24	23	27	32	37	43		6	7	9	10	12	12	14	17	20	23
140	9	10	12	14	17	17	20	23	27	32		4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
120	6	7	9	10	12	12	14	17	20	23		3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
180	11	13	15	18	21	21	25	29	34	39	60	5	6	7	8	9	9	11	13	15	18
160	8	9	11	13	15	15	18	21	25	29		3	4	5	5	7	6	8	9	11	13
140	5	6	8	9	11	11	13	15	18	21		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
120	4	4	5	6	8	7	9	11	13	15		2	2	2	3	3	3	4	4	5	6
180	7	8	10	12	14	14	17	20	23	27	55	3	3	4	4	5	5	6	8	9	11
160	5	6	7	8	10	10	12	14	17	20		2	2	3	3	4	4	4	5	6	7
140	3	4	5	6	7	7	8	10	12	14		1	1	2	2	3	3	3	4	4	5
120	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10		1	1	1	1	2	2	2	3	3	4
180	5	6	7	8	9	9	11	13	16	18	50	2	2	2	3	3	3	4	5	5	7
160	3	4	5	6	7	6	8	9	11	13		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
140	2	3	3	4	5	5	5	6	8	9		1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
120	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6		1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
180	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8	40	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5		0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4		0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	Cholesterol całkowity	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	150	190	230	270	310	150	190	230	270	310		150	190	230	270	310	150	190	230	270	310

10-letnie ryzyko zgonu sercowego

≥ 15%

10–14%

5–9%

3–4%

2%

1%

< 1%

10-letnie ryzyko zgonu sercowego

≥ 15%
 10–14%
 5–9%
 3–4%
 2%
 1%
 < 1%

Instrukcja stosowania karty

- Znajdź tabelę właściwą dla płci, palenia tytoniu i wieku, a w jej obrębie — kratkę, która najbardziej odpowiada skurczowemu ciśnieniu tętniczemu (SCT) i stężeniu cholesterolu całkowitego u danego pacjenta. W kratce podano ryzyko wyrażone w procentach.
- Przesuwając się w górę tabeli, odczytaj wpływ ekspozycji na czynniki ryzyka w ciągu życia.
- Ryzyko wynoszące ≥ 5% traktuj jako duże.
- Posługując się kartą możesz pokazać pacjentowi, jak się zmieni jego zagrożenie, jeśli na przykład przestanie palić lub zmniejszy inne czynniki ryzyka.

Uwagi

- Osoby z już rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową i chorzy na cukrzycę są obciążeni dużym ryzykiem, niezależnie od obecności innych czynników ryzyka (nie ma u nich potrzeby oceny ryzyka wg karty SCORE).
- Ryzyko może być wyższe, niż wskazuje karta, u osób:
 - zbliżających się do następnej kategorii wiekowej;
 - z miażdżycą przedkliniczną, tzn. bezobjawową (np. wykrytą za pomocą ultrasonografii tętnic);
 - z silnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej;
 - z małym stężeniem cholesterolu frakcji HDL, zwiększonym stężeniem triglicerydów, upośledzoną tolerancją glukozy;
 - otyłych i prowadzących siedzący tryb życia.

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

Stadium nadciśnienia tętniczego	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Stadium 1. Bez czynników ryzyka	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
Stadium 1. 1–2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie
Stadium 1. ≥ 3 czynniki ryzyka	Niskie/ /umiarkowane	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie
Stadium 2. Powikłania narządowe, cukrzyca bez powikłań, PChN 3	Umiarkowane/ /wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Stadium 3. Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, PChN ≥ 4	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

CT — ciśnienie tętnicze; PChN — przewlekła choroba nerek

4. Postępowanie terapeutyczne

4.1. Ogólne cele i zasady leczenia

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

4.1.1. Wskazania do terapii hipotensyjnej

Pomiar CT stanowi najistotniejszy element badania pacjenta przed podjęciem decyzji o wdrożeniu terapii hipotensyjnej. Badania kliniczne i metaanalizy wskazują, że podstawą **decyzji o wdrożeniu terapii hipotensyjnej przede wszystkim powinna być**

wysokość CT, a nie ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ korzyści względne są takie same niezależnie od stopnia ryzyka. Choć redukcja bezwzględna ryzyka jest większa u pacjentów z wyjściowym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, to u tych pacjentów ryzyko rezydualne przy prawidłowej kontroli CT jest największe, stąd dodatkową korzyścią leczenia hipotensyjnego u pacjentów z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest opóźnienie lub niedopuszczenie do przejścia do grupy wysokiego ryzyka.

Postępowanie nefarmakologiczne polegające na zmianie stylu życia stanowi pierwszy, nieodzowny element terapii NT i powinno zostać zalecone na pierwszej wizycie lekarskiej u wszystkich chorych z podejrzeniem NT, w tym również u osób z wysokim prawidłowym CT. Decyzja o jednoczesnym zastosowaniu lub dołączeniu leczenia farmakologicznego nie zwalnia pacjenta i lekarza od dalszego przestrzegania zasad zmian stylu życia. Jednocześnie z uwagi na niski stopień współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania zmian stylu życia wdrożenie postępowania nefarmakologicznego nie powinno opóźniać decyzji o włączeniu terapii farmakologicznej, szczególnie u pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W przypadku stwierdzenia NT 3. stopnia (CT ≥ 180 i/lub 110 mm Hg) lub 2. stopnia (CT ≥ 160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, odpowiednio podczas jednej lub dwóch wizyt lekarskich, należy — obok postępowania nefarmakologicznego — niezwłocznie podjąć leczenie farma-

kologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności.

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

2018, w których nastąpiła zmiana w tym względzie w stosunku do wersji wytycznych z 2013 roku.

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

Analiza badań klinicznych i najnowszych metaanaliz sprawia, że zasady rozpoczęcia terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku (> 65. rż.) nie różnią się od opisanych wyżej zasad u pacjentów młodszych. W szczególności leczenie hipotensyjne pacjentów w podeszłym wieku z NT 1. stopnia jest niezbędne, a nie jedynie możliwe do rozważenia. Jedynym badaniem determinującym postępowanie u pacjentów z NT będących w bardzo podeszłym wieku (> 80. rż.) jest nadal badanie HYVET. W tej grupie wiekowej terapia hipotensyjna jest wskazana od wartości SCT 160 mm Hg.

Zasady rozpoczynania terapii przedstawiono w tabelach XI i XII.

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

Sytuacja kliniczna	Wartość CT [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe CT 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ≥ 180/110
Postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna				
Stadium 1. Bez czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia po 3–6 miesiącach, gdy CT ≥ 140/90 weryfikacja ABPM*** następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 2. wizyty (tzn. od rozpoznania)**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**
Stadium 1. 1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
Stadium 1. ≥ 3 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
Stadium 2. Powikłania narządowe, cukrzyca bez powikłań, PChN 3	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia od 1. wizyty**	
Stadium 3. Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca z powikłaniami, PChN ≥ 4	Modyfikacja stylu życia + rozważ farmakoterapię*			

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

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

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

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

4.1.2. Docelowe ciśnienie tętnicze

Docelowe CT to wartość graniczna, poniżej której należy starać się utrzymywać CT pacjenta w trakcie optymalnej terapii hipotensyjnej. Dopiero osiągnięcie takich wartości CT zwalnia z konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Zalecenia dotyczące docelowego CT podlegały częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników dużych badań klinicznych porównujących korzyści wynikające z dążenia do różnych wartości docelowych CT w terapii hipotensyjnej. Aktualnie dominuje pogląd znajdujący odzwierciedlenie w wytycznych amerykańskich *American Heart Association/American College of Cardiology* 2017 (AHA/ACC 2017) i wytycznych europejskich ESC/ESH 2018, zgodnie z którym optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się u pacjentów młodszych (< 65. rz.) poprzez obniżenie CT do wartości poniżej 130/80 mm Hg u większości pacjentów z NT, w tym u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca, po przebytym zawałe serca lub udarze mózgu. Ta istotna zmiana w podejściu do docelowego CT wiąże się z wynikami dużego randomizowanego badania SPRINT, w którym dążenie do SCT poniżej 120 mm Hg w porównaniu z tradycyjnym docelowym CT (< 140 mm Hg) wiązało się z redukcją ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych o około 30%. W konsekwencji niektóre najnowsze metaanalizy włączające badanie SPRINT przyniosły podobne wnioski. Istnieją jednak poważne zastrzeżenia co do prawidłowości wniosków wyciąganych na podstawie badania SPRINT, wynikające z zastosowanej procedury pomiaru CT bez udziału lekarza, a więc zaniżającej wartość po-

miaru z uwagi na wyeliminowanie zjawiska „białego fartucha”, a także z przyjętej metodyki rekrutowania w większości pacjentów już stosujących terapię skojarzoną i dobrze zaadaptowanych do niskich wartości CT. Te zastrzeżenia podzielili częściowo twórcy europejskich wytycznych ESC/ESH 2018, rekomendując jako **pierwszy cel terapeutyczny wartość SCT poniżej 140 mm Hg, a więc wartość dotychczas przyjętą jako docelową, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego i towarzyszących powikłań, a w razie dobrej tolerancji uzyskanego CT drugi cel terapeutyczny SCT poniżej 130 mm Hg, ale nie niżej niż 120 mm Hg**, ze względu na zaobserwowane w wielu dużych badaniach klinicznych zjawisko krzywej J, czyli relatywnie wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego przy osiąganiu zbyt niskich wartości CT podczas terapii hipotensyjnej. Podkreślono przy tym, że wartość SCT poniżej 130 mm Hg należy osiągnąć u większości pacjentów z NT. **Jednocześnie docelowe RCT obniżono do wartości poniżej 80 mm Hg**, zaznaczając że wartości 70–79 mm Hg powinny docelowo dotyczyć wszystkich pacjentów z NT, niezależnie od wieku i chorób współistniejących. Te niższe docelowe wartości CT przyjęto w wytycznych ESC/ESH 2018 również u pacjentów z cukrzycą, po przebytym udarze czy z niewydolnością serca, mimo że takie osoby wykluczano w badaniu SPRINT.

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

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

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

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

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

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

4.1.3. Wizyty kontrolne

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

4.1.4. Konsultacja specjalistyczna

Konsultację specjalistyczną należy rozważyć, jeśli:

- w ciągu 6 miesięcy terapii nie uzyskano docelowych wartości CT pomimo stosowania 3 leków

w pełnych dawkach (w tym diuretyku), w optymalnym skojarzeniu trójlekowym;

- uprzednio uzyskana dobra kontrola uległa pogorszeniu mimo zażywania leków, bez przyczyny stwierdzonej w wywiadach;
- wystąpiły objawy wskazujące na NT wtórne.

4.1.5. Zaprzeszanie leczenia nadciśnienia tętniczego

Zaprzeszanie farmakoterapii NT można rozważyć w następujących sytuacjach:

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

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

4.2. Leczenie nefarmakologiczne

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

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

4.2.1. Normalizacja masy ciała i zalecenia dietetyczne

Nadmierna masa ciała ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ — nadwaga i $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ — otyłość) zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, a zmniejszenie masy ciała, a zwłaszcza otyłości typu brzusznej, powoduje nie tylko obniżenie CT, lecz również ogranicza dys-

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

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

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

lipidemię i insulinooporność. Metaanaliza wskazuje, że redukcja masy ciała o 5 kg wiąże się z obniżeniem CT o 4,4/3,6 mm Hg, a efekt hipotensyjny zmniejszenia masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z wagą zbliżoną do prawidłowej. Zmniejszenie masy ciała może również korzystnie wpłynąć na skuteczność terapii hipotensyjnej.

Redukcja nadmiernej masy ciała (optymalne BMI nieco poniżej 25 kg/m²) powinna być osiągnięta przede wszystkim poprzez zmniejszenie kaloryczności i modyfikację składu diety (tab. XIII). Pacjentom zaleca się spożywanie warzyw i owoców (300–400 g dziennie), ryb (co najmniej 2 razy w tygodniu), ubogotłuszczowych produktów mlecznych, błonnika, produktów pełnoziarnistych i białka ze źródeł roślinnych, a ograniczenie spożycia produktów z dużą zawartością tłuszczów nasyconych i cholesterolu. Kryteria te spełniają diety typu śródziemnomorskiego.

Działania w kierunku redukcji masy ciała powinny obejmować także systematyczny wysiłek fizyczny (tab. XVII). U pacjentów z NT dzięki połączeniu wysiłku fizycznego z dietą DASH (dieta z badania *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) uzyskano większą redukcję masy ciała oraz CT i masy lewej komory w porównaniu z samą dietą DASH.

W przypadku problemu ze zmniejszeniem masy ciała lub powrotem do nadmiernej wagi zaleca się wielodyscyplinarne podejście terapeutyczne, w tym poradnictwo żywieniowe.

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

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

Należy ograniczyć spożycie soli kuchennej ze zwyczajowych 9–12 g NaCl do < 5 g NaCl (2 g Na)/d.
W tym celu zaleca się: • zaprzestanie używania soli w trakcie przygotowywania posiłków w domu i dosalania potraw • spożywanie posiłków z naturalnych, świeżych składników • unikanie produktów konserwowanych związkami sodu

4.2.2. Spożycie soli kuchennej

Udowodniono związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy spożyciem soli a wartościami CT. Nadmierne spożycie soli może przyczynić się do oporności w leczeniu NT.

U pacjentów a NT ograniczenie spożycia soli o 4,4 g/dobę powoduje średnio spadek CT o 5,4/2,8 mm Hg. **Dieta chorych na NT nie powinna zawierać więcej niż 5 g soli kuchennej/dobę** (≤ 2 g sodu) (tab. XIV). Efekt hipotensyjny ograniczenia spożycia sodu dotyczy osób tak zwanych sodowrażliwych i jest większy u osób rasy czarnej, osób starszych, otyłych, pacjentów z cukrzycą, zespołem metabolicznym i PChN. Ograniczenie soli umożliwia także redukcję liczby i dawek leków hipotensyjnych. Ocena dziennego spożycia sodu powinna się opierać na jego wydalaniu w dobowej zbiorce moczu, choć badanie to może być obarczone dużym błędem. Mimo stwierdzenia w populacji ogólnej odwrotnej zależności pomiędzy wielkością wydalania sodu a śmiertelnością ogólną, brakuje danych, które wskazywałyby, że ograniczenie dużego lub umiarkowanego spożycia soli u osób z NT może przynosić szkody. Co więcej, w badaniu *Trials of Hypertension Prevention* (TOHP) obniżenie spożycia soli wiązało się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

4.2.3. Spożycie alkoholu

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

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

4.2.4. Palenie papierosów

Palenie papierosów jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju nowotworów. Wypalenie każdego papierosa wywołuje istotny wzrost CT i częstości rytmu serca, który

Tabela XV. Zalecenia dotyczące alkoholu u chorych na nadciśnienie tętnicze

Należy ograniczyć spożycie alkoholu:
• u mężczyzn do 20–30 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 140 g na tydzień (np. 2 kieliszki wina 5 ×/tydzień) • u kobiet do 10–20 g dziennie czystego etanolu, ale nie więcej niż 80 g na tydzień (np. 1 kieliszek wina 5 ×/tydzień)
Uwaga: 10 g czystego etanolu zawiera się w 250 ml piwa, 125 ml wina i 25 g wódki
Należy bezwzględnie unikać upijania się
Należy wyznaczyć dni w tygodniu wolne od alkoholu

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

Każdego chorego podczas wizyty trzeba zapytać, czy pali tytoń
Prowadzenie aktywnego poradnictwa dotyczącego zaprzestania palenia tytoniu
Co najmniej raz w roku przeprowadzenie minimalnej interwencji antynikotynowej
W razie konieczności zalecanie: • substytucji nikotyną • leczenia bupropionem • leczenia cytyzyną • leczenia warenikliną
W razie niepowodzeń kierowanie do poradni leczenia uzależnień
Zapobieganie zwiększeniu masy ciała

utrzymuje się ponad 15 minut. Uzyskano również dowody na szkodliwy wpływ palenia biernego. Ponadto palenie znacznie zwiększa globalne ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych, szczególnie u pacjentów z NT, u których zmniejsza skuteczność leków hipotensyjnych. Zwalczanie nałogu palenia stanowi istotny element obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na NT (tab. XVI). Podczas każdej wizyty należy ustalać, czy pacjent pali tytoń. Osobom palącym należy udzielić porady dotyczącej zaprzestania palenia tytoniu, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Z tego powodu w razie problemów z zaprzestaniem palenia należy rozważyć stosowanie środków farmakologicznych wspomagających rzucenie nałogu. Kontrowersyjne pozostaje zalecanie pacjentom odmawiającym zaprzestania palenia produktów o zmniejszonej ekspozycji na szkodliwe składniki dymu tytoniowego (systemy podgrzewania, a nie spalania tytoniu), ale można je traktować jako formę przejściową do całkowitego rzucenia palenia.

4.2.5. Aktywność fizyczna

Regularna aktywność fizyczna, w zależności od rodzaju, obniża CT o 2–11 mm Hg. U pacjentów

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

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

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

4.3. Leczenie farmakologiczne

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

leczenie NT, jeżeli będzie on uwzględniać: wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta, a także wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii (tab. XXI). W związku z tym utrzymano stanowisko przyjęte w poprzednich wytycznych PTNT, zgodnie z którym opublikowane wyniki niektórych dużych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących NT, a także przesłanki patofizjologiczne i różnice farmakologiczne, sugerują możliwość braku efektu klasy i/lub większą przydatność kliniczną określonych grup, podgrup i preparatów w grupach leków hipotensyjnych, zarówno podstawowych, jak i pozostałych, w określonych sytuacjach klinicznych, co zasygnalizowano w omówieniu poszczególnych grup leków, sytuacji szczególnych w NT oraz w tabeli indywidualizacji terapii hipotensyjnej (tab. XXII). Te różnice między wytycznymi w podejściu do wyboru leków hipotensyjnych rzutują także na wybór preparatów złożonych rekomendowanych przez wytyczne PTNT 2019.

4.3.1. Podstawowe grupy leków

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

Tabela XVIII. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego

5 głównych grup leków hipotensyjnych
- o udowodnionym wpływie na rokowanie - zalecane w terapii skojarzonej i dostępne w preparatach złożonych (SPC) - stosowane w monoterapii w określonych sytuacjach
Diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)
β-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne)
Antagoniści wapnia [preferowane pochodne dihydropirydynowe (dhp)]
Inhibitory konwertazy angiotensyny
Leki blokujące receptor AT₁ (sartany)

śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Zgodnie z przedstawionym wyżej stanowiskiem na temat różnic pomiędzy lekami w obrębie grup z pewnymi modyfikacjami utrzymano wskazanie preferowania podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej (tab. XVIII).

4.3.1.1. Leki moczopędne tiazydowe/tiazydopodobne

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

Podtrzymane zostało stanowisko z wytycznych PTNT 2015, preferujące wśród grupy diuretyków preparaty tiazydopodobne (indapamid, chlortalidon). Mimo braku niemożliwych już do przeprowadzenia badań *head-to-head* diuretyki tiazydopodobne w stosunku do klasycznych diuretyków tiazydowych mają znacznie więcej dowodów na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w dużych badaniach klinicznych (ALLHAT, ADVANCE, HYVET, PATS), w stosowanych obecnie mniejszych dawkach, nienasilających zaburzeń metabolicznych,

co przekłada się na ich przewagę, w tym względzie w niektórych metaanalizach. Ponadto diuretyki tiazydopodobne dają silniejszy i dłuższy efekt hipotensyjny oraz mają korzystniejszy profil metaboliczny, a przydatność w monoterapii dotyczy jedynie indapamid. Dodatkowym argumentem są ostatnie doniesienia wskazujące na nieco zwiększone ryzyko nowotworów skóry (za wyjątkiem czerniaka) podczas długotrwałego stosowania hydrochlorotiazidu, chociaż nie wiadomo, czy efekt ten nie dotyczy również innych diuretyków tiazydowych. Wymienione dwa preparaty z podgrupy diuretyków tiazydopodobnych zapewniają możliwość wyboru w zależności od oczekiwanego efektu diuretycznego — od umiarkowanego (indapamid) do silnego (chlortalidon). Należy zwrócić uwagę na możliwość zaburzeń metabolicznych (dyslipidemia i zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy), elektrolitowych (hipokaliemia i hiperurykemia, a także hiponatremia i hiperkalcemia) oraz konieczność monitorowania odpowiadających im parametrów laboratoryjnych w trakcie przewlekłej terapii diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi, ze względu na zależność pomiędzy odległymi korzyściami stosowania tych leków a występowaniem wymienionych zaburzeń. Preparaty złożone dwu- i trójskładnikowe zawierające diuretyk tiazydopodobny dostępne są w Polsce jedynie w połączeniu z ACE-I (perindopril + indapamid ± amlodipina), co jest istotne zarówno przy wyborze terapii hipotensyjnej u pacjentów z NT i powikłaniami sercowymi, jak i w razie konieczności intensyfikacji leczenia. Jednocześnie warto podkreślić, że preparaty złożone z hydrochlorotiazydem dostępne są w Polsce np. w kombinacji z β -adrenolitykiem wazodylatoryjnym (nebiwolol + hydrochlorotiazyd), co w świetle najnowszych danych mogłoby skutkować ich polecaniem na przykład u kobiet z NT i współistniejącą osteoporozą.

4.3.1.2. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne

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

W innych sytuacjach klinicznych β -adrenolityki nie są uwzględniane w algorytmie terapii hipotensyjnej jako leki I rzutu z uwagi na mniejszą skuteczność klasycznych β -adrenolityków kardioselektywnych (atenolol) w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi

układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia, szczególnie w prewencji udaru mózgu, a także w regresji przerostu mięśnia lewej komory serca, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków na ciśnienie centralne w aorcie.

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

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

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

4.3.1.3. Antagoniści wapnia

Większość dużych badań klinicznych (ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH) dokumentujących korzystny wpływ antagonistów wapnia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oparta jest na pochodnych dihydropirydynowych, które również w praktyce klinicznej stosowane są znacznie częściej. Z tych względów podtrzymane zostało stanowisko z wytycznych PTNT 2015 o preferowaniu podgrupy pochodnych dihydropirydynowych w terapii hipotensyjnej. Inotropowo ujemne działania pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil, diltiazem) może być szkodliwe u pacjentów z niewydolnością serca lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. W szczególności należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także u chorych z izolowanym NT skurczowym (Syst-Eur), u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, a także u chorych z NT i towarzyszącą POChP lub astmą oskrzelową. Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym leki te są przydatne w terapii skojarzonej z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. Niektóre metaanalizy sugerują wysoką skuteczność antagonistów wapnia w prewencji miażdżycy tętnic, a klinicznie w prewencji udarów mózgu, natomiast nie potwierdzają tego badania dotyczące prewencji wtórnej udaru mózgu. Jednocześnie leki tej grupy są według metaanaliz mniej skuteczne w prewencji nowych przypadków niewydolności serca i redukcji białkomoczu. Choć większość dowodów klinicznych z dużych badań klinicznych dotyczących redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się na amlodipinie, ze względu na stosunkowo częste występowanie obrzęków kończyn dolnych podczas przyjmowania tego leku preparatami alternatywnymi są — także długodziałające, a lepiej tolerowane — lerkanidipina i lacidipina. W nowszych doniesieniach podnosi się dodatkowe działania plejotropowe nowych pochodnych dihydropirydyny, na przykład działanie nefroprotektoryjne lerkanidipiny, nietypowe dla innych dhp antagonistów wapnia, a nawet ich dodatkowe działanie na kanały wapniowe typu T. Jednocześnie pojawiają się prace o większym potencjale leków starszych (amlodipina) w zakresie prewencji demencji. Zarówno amlodipina, jak i lerkanidipina są dostępne w preparatach złożonych z lekami blokującymi układ RAA.

4.3.1.4. Leki blokujące układ renina–angiotensyna: inhibitory konwertazy angiotensyny i leki blokujące receptor AT_1 (sartany)

Leki z grupy ACE-I lub sartanów stanowią niezbędną składową terapii hipotensyjnej I rzutu w pod-

stawowym algorytmie leczenia. Obie grupy leków blokujących układ renina–angiotensyna (RA) posiadają również najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych u pacjentów z NT.

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

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

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

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

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

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

4.3.2. Inne leki hipotensyjne

Ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład α -adrenolityków, antagonistów aldosteronu, diuretyków pętlowych, agonistów receptorów imidazolowych czy leków sympatykolytycznych o działaniu obwodowym lub ośrodkowym. Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w NT opornym, na ogół jako leków III–V rzutu (tab. XIX). Podobnie jak w przypadku podstawowych grup leków istnieją różnice w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i występowania działań niepożądanych określonych preparatów w obrębie innych grup leków hipotensyjnych w określonych sytuacjach klinicznych. Szczególnie dotyczy to: torasemidu wśród diuretyków pętlowych (korzystniejsza farmakokinetyka, potencjalne dodatkowe działania plejotropowe), α -metyldopy wśród sympatykolytyków (bezpieczeństwo w NT w ciąży) oraz spironolaktonu (większa skuteczność) i eplerenonu (mniejsze obja-

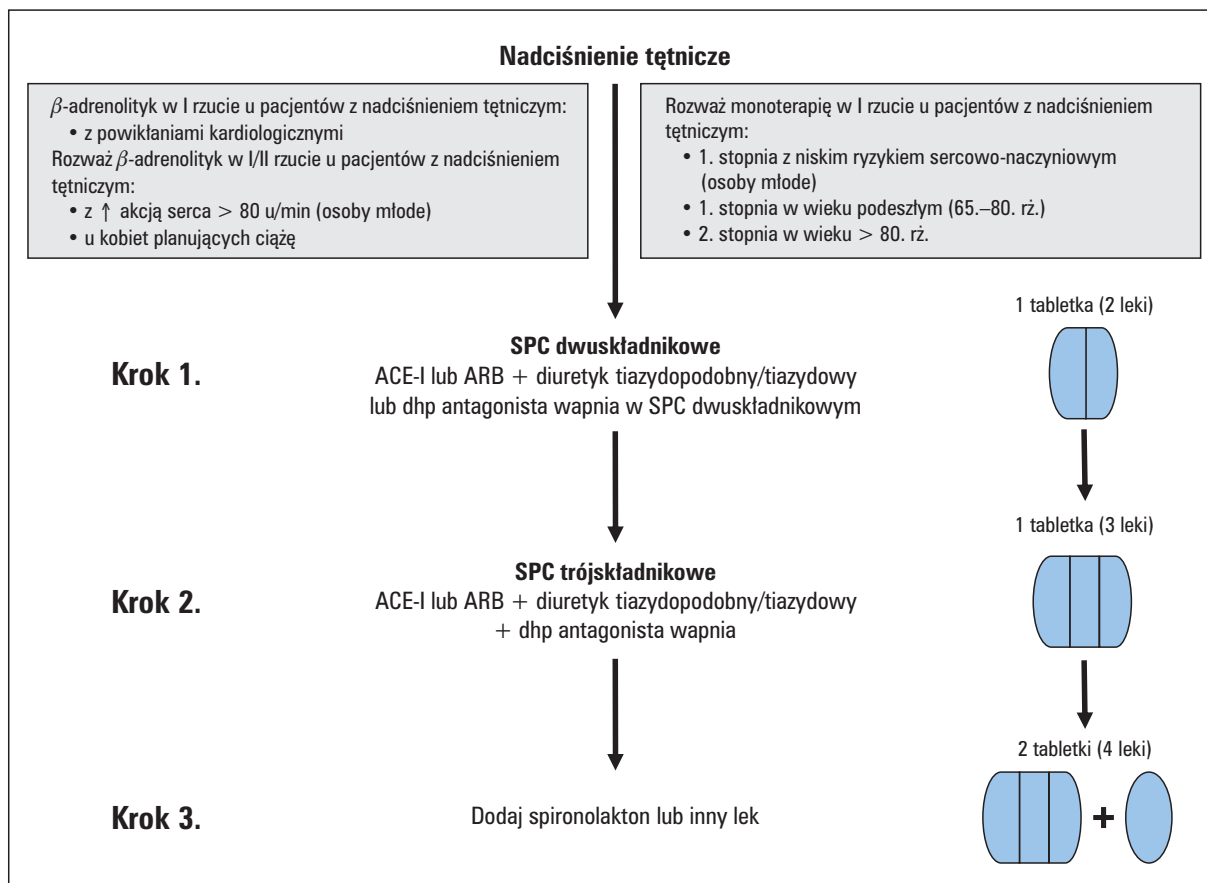
Tabela XIX. Inne grupy leków przydatne w III–V rzucie w terapii nadciśnienia tętniczego i w sytuacjach szczególnych

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

wy niepożądane) wśród antagonistów aldosteronu. Trzeba jednak wspomnieć, że charakterystyka produktu leczniczego eplerenonu w Polsce nie zawiera wskazania do leczenia niepowikłanego NT. U pacjentów z towarzyszącym łagodnym przerostem gruczołu krokowego NT wymagające terapii jedno- lub dwulekowej skłania do zastosowania uroselektywnej tamsulosyny, a NT odporne czasami wymaga zastosowania działającej hipotensyjnie doksazosyny z grupy α -adrenolityków.

4.4. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej

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



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

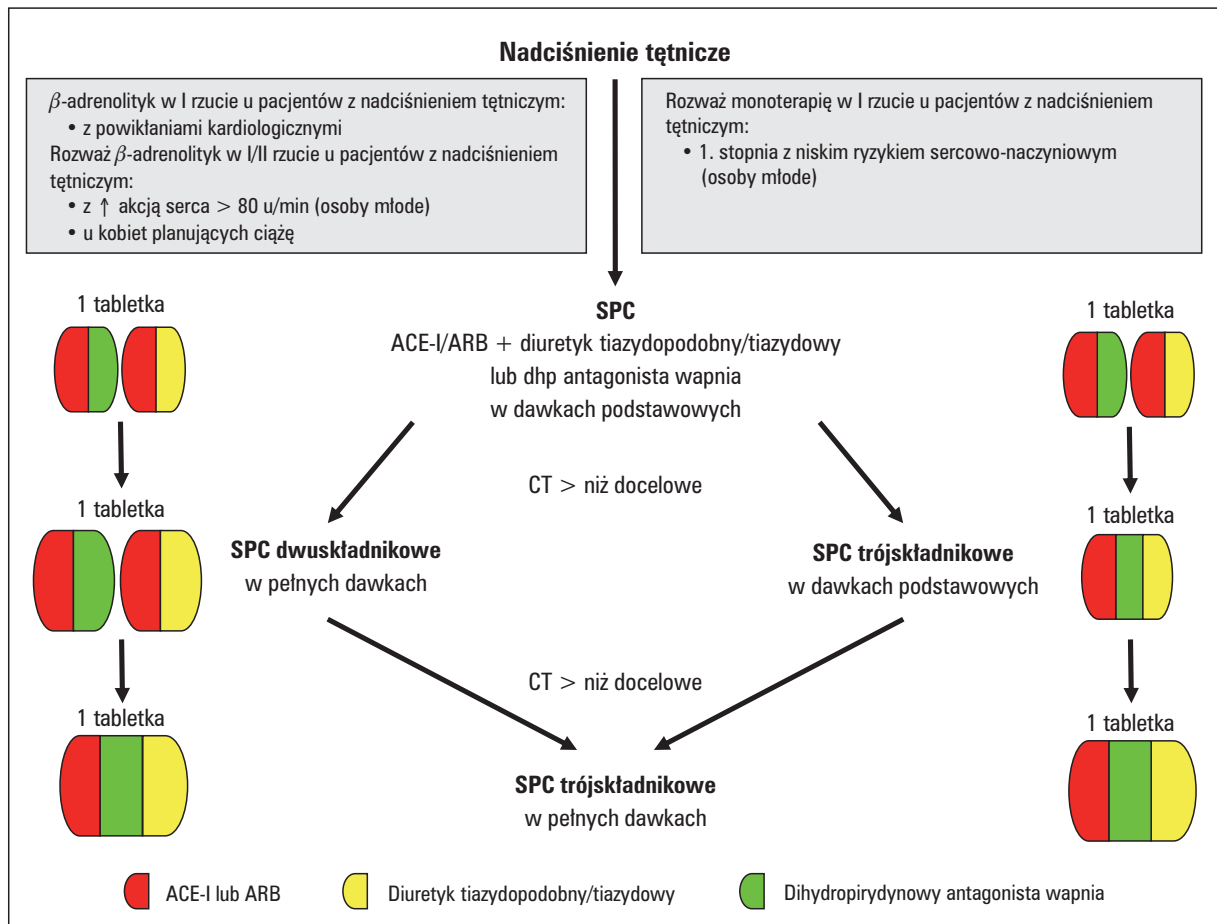
ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin-receptor blocker) — bloker receptora angiotensyny II; SPC (single pill combination) — lek złożony

makoterapii hipotensyjnej: powszechne zastosowanie od początku terapii skojarzonej w postaci SPC, mimo braku odpowiednich zapisów rejestracyjnych dla większości SPC, i uproszczenie intensyfikacji terapii z szybkim przejściem do terapii trójkowej w SPC. Sygnalizuje on również, że taka strategia, uzupełniona spironolaktonem, może zapewnić kontrolę CT u większości pacjentów. Praktyczne algorytmy oparte na tej strategii, lecz z pewnymi modyfikacjami dotyczącymi intensyfikacji terapii i szerszymi wskazaniami do monoterapii u pacjentów w wieku podeszłym, w podziale na specyfikę różnych grup wiekowych pacjentów, przedstawiono w zaleceniach PTNT 2019 na rycinach 2, 6 i 7.

4.4.1. Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem złożonych leków hipotensyjnych

Obserwacje z dużych badań klinicznych wskazują, że u około 60% pacjentów z NT dobrą kontrolę CT można uzyskać za pomocą dwóch leków hipotensyj-

nych w zwiększających się dawkach, a u kolejnych 20% uzyskuje się docelowe CT za pomocą trzech leków hipotensyjnych, pod warunkiem dobrego i długotrwałego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. Z tego powodu według nowego algorytmu **leczenie hipotensyjne u większości pacjentów w wieku poniżej 65. rż. rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC — ACE-I lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym w dawkach podstawowych. W razie nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego można (krok drugi) zwiększyć dawkę składowych wybranego SPC do pełnej lub zastosować SPC trójskładnikowe w dawkach podstawowych. Dalsza intensyfikacja (krok trzeci) terapii polega na zwiększeniu dawek składowych wybranego SPC trójskładnikowego do pełnych (maksymalnych) (ryc. 2). Szybkość zmian i sposób zwiększania dawek zależy od wyjściowego CT i uzyskanej siły działania hipotensyjnego, tak by osiągnąć pierwszy cel terapeutyczny**



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

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

tyczny (CT < 140/90 mm Hg) w ciągu 3 miesięcy. W kolejnych miesiącach zaleca się dalszą, szybką intensyfikację leczenia, jeżeli nie uzyskano wartości CT poniżej 130/80 mm Hg. W przypadku osiągnięcia SCT poniżej 120 mm Hg dopuszcza się możliwość redukcji dawki jednej ze składowych SPC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Każde z tych połączeń reprezentowane jest aktualnie przez jedno tylko dostępne w Polsce SPC — perindopril + indapamid + amlodipina oraz walsartan + hydrochlorotiazyd + amlodipina. W przypadku tych połączeń w przeprowadzonych badaniach wykazano zwiększenie kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Analizy badań z randomizacją wskazują także na korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego pierwszego z wymienionych połączeń.

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

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

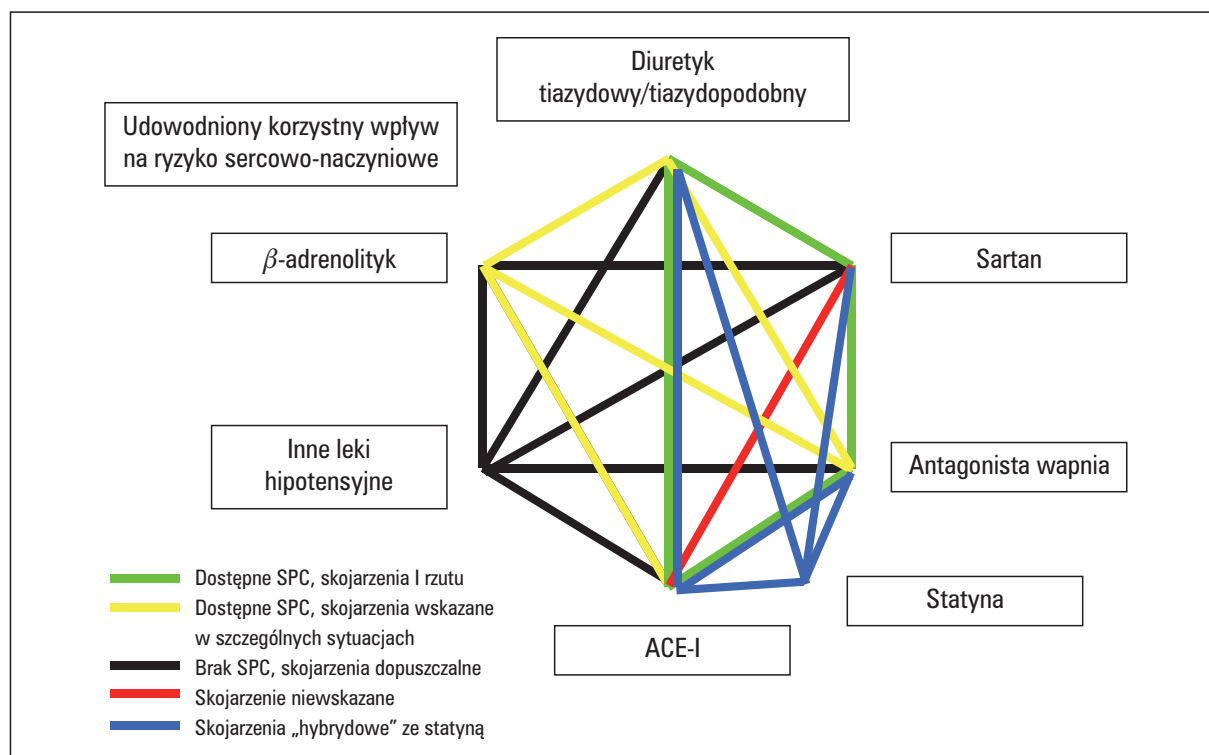
Połączenie β -adrenolityk + dhp antagonistą wapnia wykorzystywane jest u osób młodych, szczególnie kobiet w wieku rozrodczym, u których należy unikać leków blokujących układ RAA, połączenie antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny stosuje się u pacjentów w wieku podeszłym i z izolowanym skurczowym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

nego ryzyka zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, choć w mniejszym stopniu w przypadku połączenia z udziałem β -adrenolityku wazodylacyjnego.

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

Uwaga: Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ leczenie takie może powodować hiperkaliemię. **Niewskazane jest** połączenie dwulekowe **ACE-I + sartan** ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści (ONTARGET), a nawet zwiększonym ryzyku (ALTITUDE). Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z β -adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z α -adrenolitykami — hipotonii ortostatycznej. Możliwe połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności, dostępności SPC, w tym tak zwanych SPC hybrydowych (lek hipotensyjny + statyna), podsumowano na rycinie 3.

Tak radykalne rozszerzenie wskazań do stosowania terapii skojarzonej i silna pozycja SPC wynikają z licznych korzyści tej formy terapii, podsumowanych w tabeli XX. Część korzyści stosowania SPC (mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a co się z tym wiąże — lepsza tolerancja, szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia) wynika z zalet leczenia skojarzonego. Należy przypomnieć, że w metaanalizie Walda i wsp. wykazano, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku, co jest istotne w kontekście wniosku z badania VALUE, w którym stwierdzono, że istotnie większą redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się u tych pacjentów, u których osiągnięto kontrolę CT w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Kolejne korzyści, związane już bezpośrednio z formą SPC, a więc mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na najistotniejszą ich zaletę, a więc poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistence*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia hipotensyjnego (badania STITCH i ACCOMPLISH).



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

Tabela XX. Zalety skojarzonej terapii hipotensyjnej i leków złożonych

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

Jednocześnie postulowana wcześniej mniejsza elastyczność dawkowania SPC wynikała z faktu, że wiele preparatów SPC miało jedną postać, a obowiązujący jeszcze niedawno skrót FDC (*fixed dose combination*) sugerował ściśle określone i niezmiennie dawki składników wchodzących w skład leku złożonego, co przy obecnym wachlarzu różnych potencji tych samych SPC jest informacją nieprawdziwą. Obecnie większość SPC ma od 3 (SPC dwuskładnikowe) do 6 (SPC trójskładnikowe) postaci, co pozwala na swobodną modyfikację leczenia, szczególnie przy obowiązującym założeniu, że zwiększanie dawki leku w razie niedosta-

tecznej kontroli ciśnienia następuje, przy dochodzeniu do docelowego CT, co 2–4 tygodni.

4.4.2. Monoterapia — wskazania

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

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

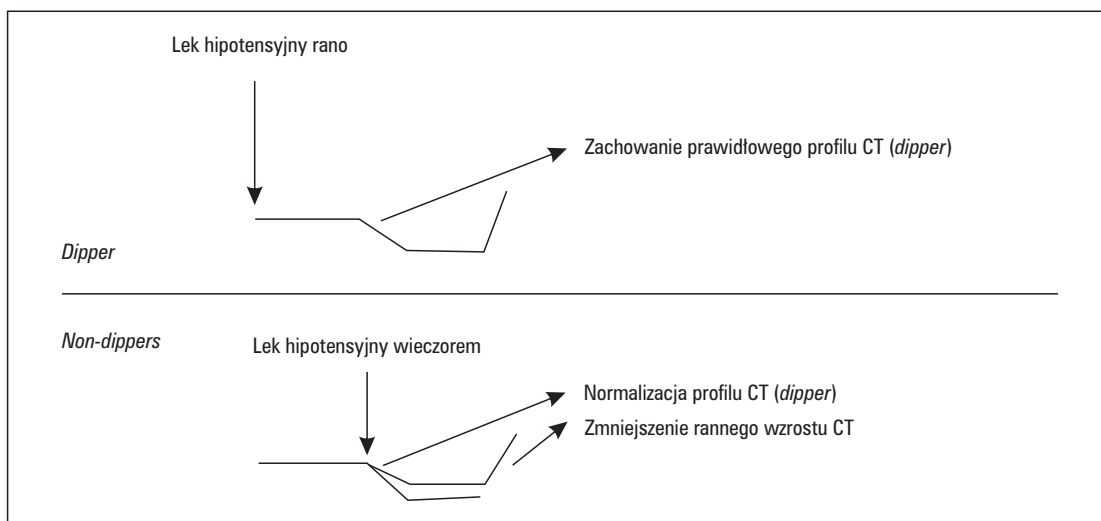
Należy pamiętać, że korzyści z leczenia wynikają w głównej mierze z faktu obniżenia CT, dlatego szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę CT przez całą dobę i pozwalają na przyjmowanie leku raz na dobę w postaci jednej tabletki.

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

4.4.3. Maskowane nadciśnienie tętnicze i chronoterapia nadciśnienia

Wyniki badań opartych na ABPM wskazują, że dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe u wielu pacjentów, w tym u pacjentów leczonych hipotensyjnie, jest związane z maskowanym NT. Ta sytuacja najczęściej dotyczy podwyższonych nocnych wartości CT i może wiązać się z brakiem nocnego

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



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

5. Szczególne grupy chorych

5.1. Indywidualizacja terapii hipotensyjnej

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

Ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne niektórych leków, udokumentowane w dużych badaniach klinicznych w określonych sytuacjach klinicznych, istotne znaczenie ma wybór terapii I rzutu. Jednocześnie aktualne zalecenia indywidualizacji terapii hipotensyjnej muszą uwzględniać nowy algorytm leczenia, obejmując zastosowanie różnych leków złożonych. Różnorodność dostępnych SPC jest tak duża, że jest to możliwe w przypadku najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zaburzeń metabolicznych w NT (ryc. 5). Indywidualizacja terapii daje także możliwość osiągnięcia dodatkowych korzyści, względnie uniknięcia działań niepożądanych w przypadku chorób towarzyszących, co wynika z różnych właściwości farmakologicznych leków hipotensyjnych. Szczególne wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania poszczególnych klas leków przedstawiono w tabelach XXII i XXIII.

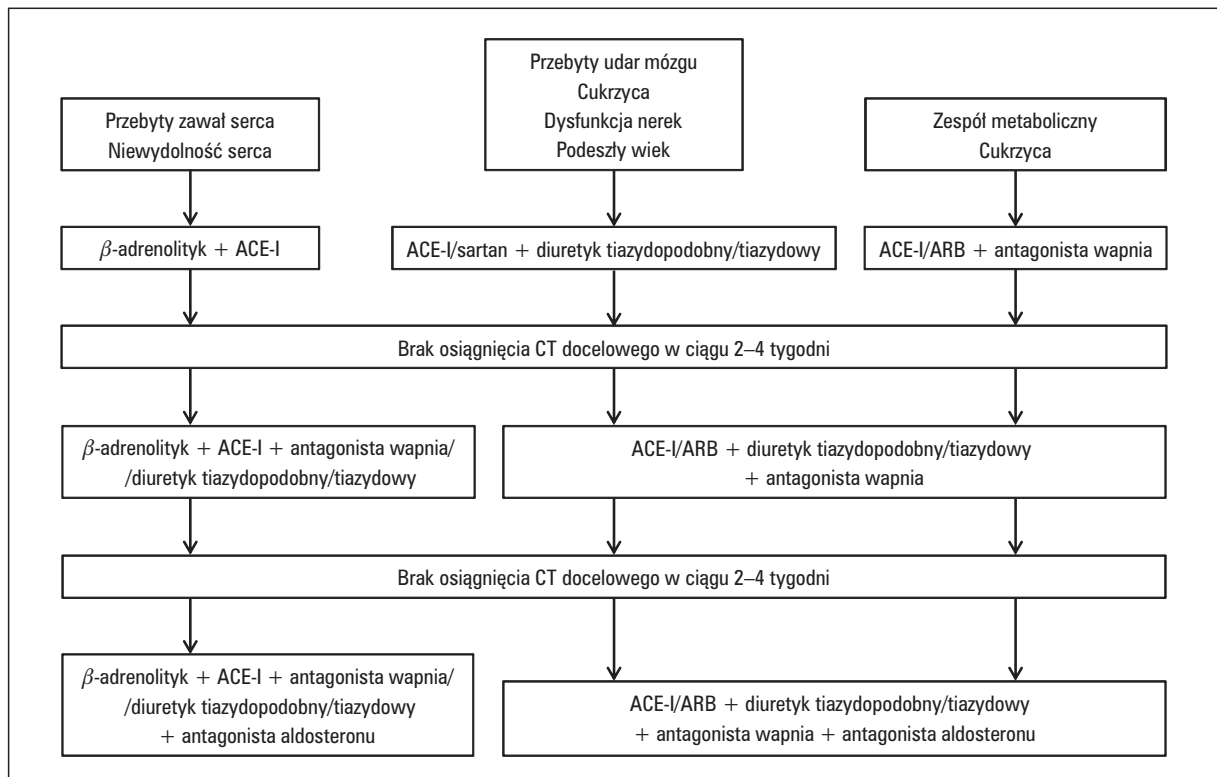
Tabela XXI. Zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej

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

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

5.2. Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku

Wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz wskazują, że leczenie hipotensyjne pacjentów w wieku powyżej 65. rż. istotnie zmniejsza liczbę udarów, ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Choć w dostępnych próbach klinicznych dotyczących pacjentów



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

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

Stan kliniczny	Leki preferowane w I i w II rzucie								
	DT	BB	dhp CA	ndhp CA	ACE-I	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Choroba niedokrwien- na serca		I	II A	II B	I 1	II C 2	II D		
Niewydolność serca	II	I 3			I	II C 4	II	II	
Migotanie przedsion- ków utrwalone		I		I					
Tachyarytmie		I							
Tętniak aorty		I							
Miażdżycza tętnic kończyn dolnych			I		I				
Przebyty udar	I 5				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II 5		II		I 6	I			
Pacjent z powikłaniami sercowo-naczyniowy- mi i metabolicznymi					I 6	II C 7			
Hiperurykemia/ /Dna moczanowa					I	I			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. rż.	I 8				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/ /białkomocz			II 9	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek cukrzycowa/ niecukrzycowa					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II 10	II 11	II 12					I
Zaburzenia potencji		II 13	II		I	I			
Astma oskrzelowa/ przewlekła obturacyjna choroba płuc			I			I			
Jaskra		I							

I — lek pierwszego wyboru
 II — lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej
 A — przy objawach dławicowych
 B — przy nietolerancji BB
 C — przy nietolerancji ACE-I
 D — po zawale serca
 1 — preferowany perindopril, ramipril, zofenopril
 2 — preferowany telmisartan i walsartan
 3 — tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol
 4 — preferowany kandesartan i walsartan
 5 — preferowany indapamid
 6 — preferowany perindopril, ramipril
 7 — telmisartan ma status I
 8 — tylko indapamid
 9 — preferowana lerkanidipina
 10 — preferowany labetalol (trudno dostępny w Polsce), z innych BB tylko metoprolol
 11 — tylko nifedipina (preferowana o przedłużonym uwalnianiu)
 12 — tylko werapamil
 13 — tylko nebiwolol
 DT — diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne;
 BB — β -adrenolityki;
 dhp CA — dihydropirydynowi antagoniści wapnia;
 ndhp CA — niedihydropirydynowi antagoniści wapnia;
 ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny;
 ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT₁;
 AA — antagoniści aldosteronu;
 DP — diuretyki pętłowe;
 MD — metyldopa

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

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

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

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

w tej grupie wiekowej kwalifikowano chorych z wyjściowymi wartościami SPB równymi 160 mm Hg lub wyższymi, u których obniżono CT poniżej 150 mm Hg, ale nie więcej niż 140 mm Hg, to osoby w podeszłym wieku stanowiły przeważającą liczbowo grupę w wielu próbach klinicznych, w których potwierdzono korzyści terapii hipotensyjnej niezależnie od stopnia NT przy obniżaniu CT poniżej 140/90 mm Hg. Pomimo faktu, że pacjenci w wieku podeszłym stanowili istotną liczebną grupę w badaniu SPRINT, zastrzeżenia wobec tego badania sprawiają, że w ślad za zaleceniami ESC/ESH 2018 wytyczne PTNT 2019 jako docelowe CT rekomendują wartość poniżej 140/80 mm Hg, jeśli pacjent jest w dobrym stanie funkcjonalnym i dobrze toleruje leczenie. Nie zaleca się wartości SCT mniejszej niż 130 mm Hg.

Choć korzyści terapii hipotensyjnej w wieku podeszłym są porównywalne z osiąganymi w młodszych

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

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

Warto również podkreślić, że badanie HYVET nadal pozostaje jedynym badaniem, a nie subanalizą, wykazującym korzyści terapii hipotensyjnej w odniesieniu do specyficznej grupy pacjentów po 80. rż. Z tego powodu w tej grupie pacjentów utrzymano

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

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

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

zalecenie, by rozpocząć leczenie hipotensyjne, jeżeli SCT osiąga wartość 160 mm Hg, dążąc do obniżenia go poniżej 150 mm Hg (tab. II). Ze względu na różnice ogólnego stanu zdrowia tych osób decyzja o leczeniu powinna być jednak podejmowana indywidualnie, a obniżenie CT w każdym wypadku stopniowe i dokładnie monitorowane przez lekarza. Szczególnie rozważna powinna być decyzja o ewentualnym podjęciu terapii hipotensyjnej u pacjentów z zespołem słabości, częstym u osób po 80. r.

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

W dużych próbach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku badano leki hipotensyjne z wszystkich grup podstawowych, a ostatnie metaanalizy nie wykazały różnic w skuteczności leków hipotensyjnych w zależności od wieku. Jednak zgodnie z doświadczeniem klinicznym, przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji terapii, za leki I rzutu uważa się diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dhp antagonisty wapnia, które w NT 1. stopnia można zastosować w monoterapii. Preferowanym SPC w tej grupie wiekowej w niepowikłanym NT jest skojarzenie diuretyku tiazydopodobnego z dhp antagonistą wapnia, natomiast w przypadku powikłań sercowo-naczyniowych — SPC zawierający ACE-I, a w przypadku przebytego incydentu wieńcowego — lek tej grupy w skojarzeniu z β -adrenolitykiem. Zasady leczenia hipotensyjnego pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono w tabeli XXIV, a zmodyfikowany

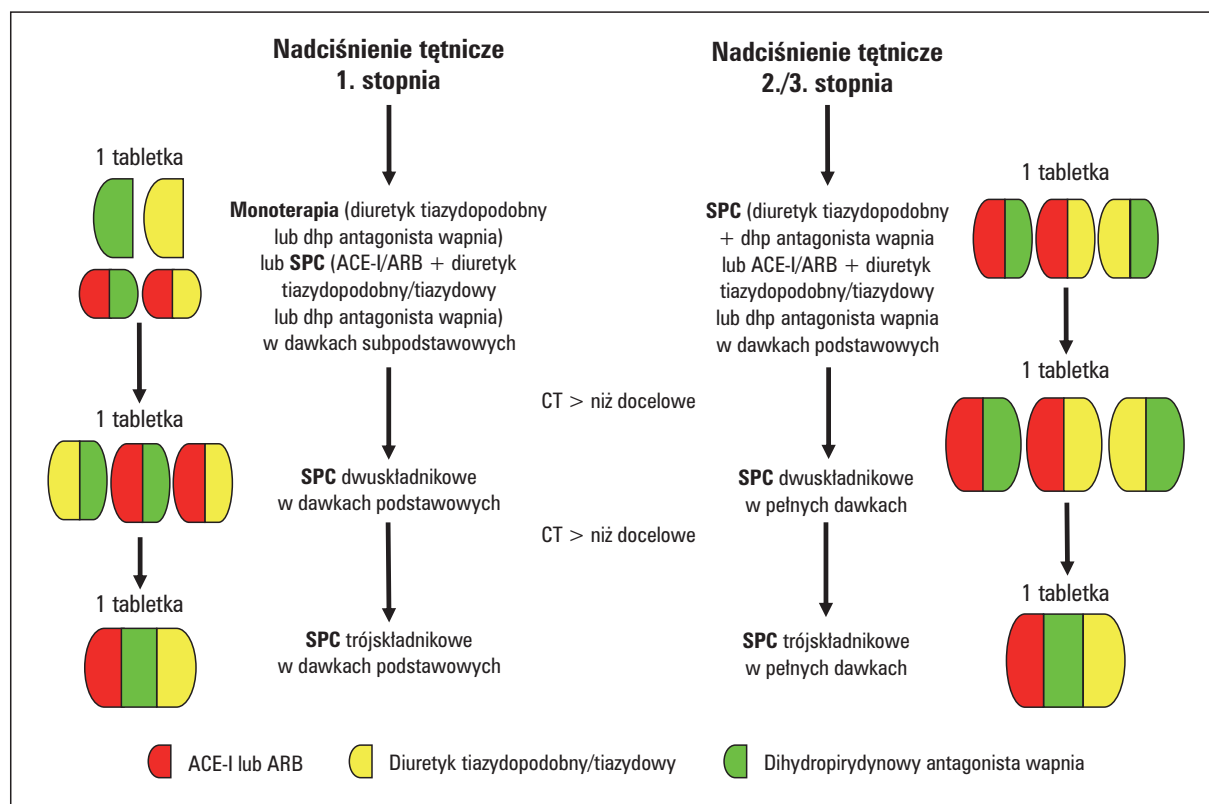
algorytm terapii hipotensyjnej u pacjentów w wieku 65–80 lat zawarto na rycinie 6.

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

5.3. Izolowane nadciśnienie skurczowe w podeszłym wieku

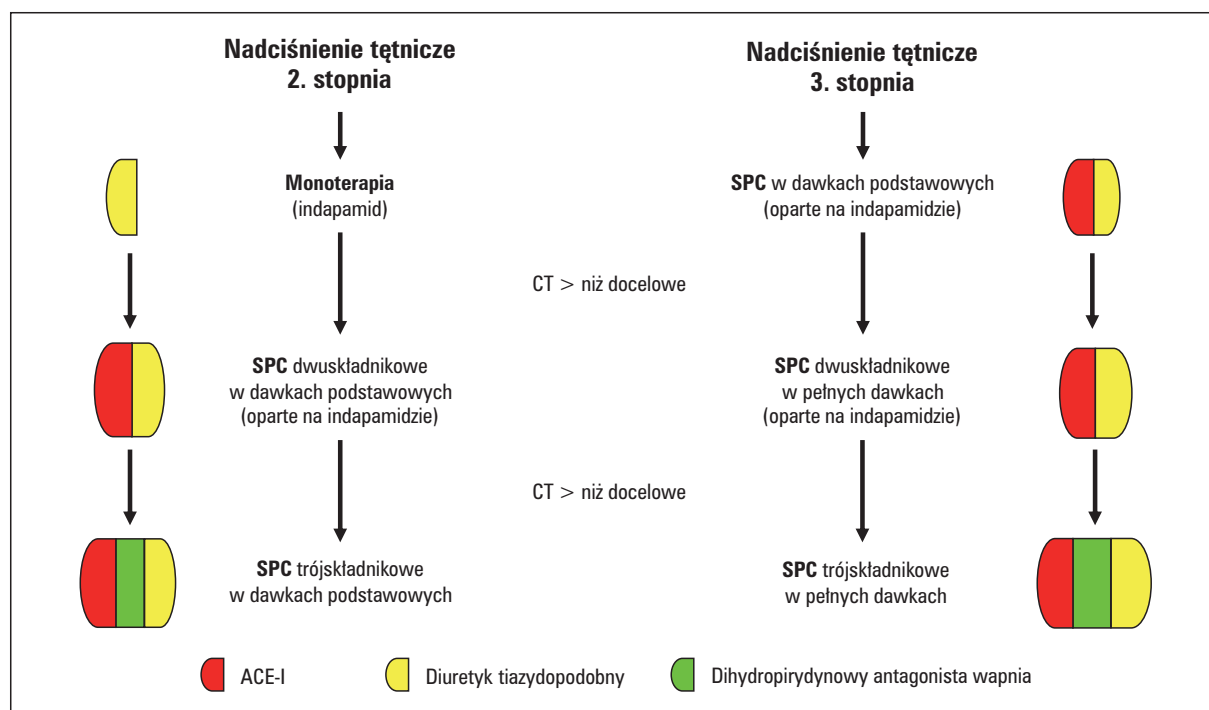
Izolowane NT skurczowe jest definiowane jako trwale podwyższone SCT (> 140 mm Hg) przy prawidłowych wartościach RCT (< 90 mm Hg). Stanowi ono dominującą postać NT u pacjentów w podeszłym wieku. Patogeneza tej postaci NT jest dobrze określona i wynika ze zmniejszenia elastyczności i podatności aorty i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

Choć SCT jest podstawowym parametrem determinującym ryzyko sercowo-naczyniowe, to obniżone RCT jest czynnikiem patofizjologicznym determinującym tzw. krzywą J, czyli wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca przy nadmiernym obniżeniu RCT. Ma to swoje implikacje terapeutyczne, sprawiające, że dążenie do obniżenia SCT jest obarczone ryzykiem nadmiernego obniżenia RCT, co znalazło swój wyraz w rekomendacjach dotyczących docelo-



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

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



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

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

wego CT w tym typie NT (SCT zgodnie z zaleceniami ogólnymi z uwzględnieniem grup wiekowych, ale RCT nie niż niż 65 mm Hg). Warto pamiętać, że leki hipotensyjne obniżają proporcjonalnie oba parametry CT i mimo różnic w tym względzie nie wpływają szybko na podatność aorty determinującą wzrost SCT i jednocześnie obniżenie RCT.

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

5.4. Nadciśnienie tętnicze u kobiet

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*, w której porównano korzyści z leczenia hipotensyjnego u mężczyzn i kobiet, u obu płci stwierdzono zarówno podobne obniżenie ciśnienia, jak i podobną poprawę rokowania pod wpływem leczenia. Nie zaobserwowano różnic odpowiedzi na różne klasy leków hipotensyjnych.

Postępowanie w NT u kobiet w okresie rozrodczym, w okresie ciąży i w połogu jest przedmiotem osobnego Stanowiska PTNT, PTK i PTGP. Najważniejsze zasady postępowania podsumowano w tabelach XXV i XXVI.

Spośród 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć stosowanie antagonistów wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe) i/lub β -adrenolityków. Można rozważyć także stosowanie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych, ale leki te muszą zostać odstawione w okresie ciąży. U kobiet z NT planujących ciążę należy rozważyć stosowanie β -adrenolityku, którego w przypadku konieczności kontynuacji terapii w okresie ciąży nie trzeba będzie zmieniać (np. metoprolol). Do podstawowych połączeń dwulekowych, które są możliwe do zastosowania u kobiet w okresie rozrodczym, należy zaliczyć skojarzenie dhp antagonisty wapnia i β -adrenolityku oraz antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego (dostępne są preparaty złożone zawierające te skojarzenia).

U kobiet w okresie rozrodczym można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami stosowanymi typowo w ciąży — już na etapie jej planowania (zwłaszcza labetalol i nifedipina o przedłużonym uwalnianiu w przypadku, gdyby leki te były w przyszłości dostępne w Polsce). U kobiet, u których planowana jest procedura wspomaganego rozrodu, można również rozważyć stosowanie leków zalecanych w ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym nie należy stosować ACE-I, sartanów i inhibitorów reniny oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego ze względu na ich potencjalne teratogenne działanie.

Dobrze kontrolowane NT nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub doustnej antykoncepcji. W okresie ich stosowania należy dokonywać kontrolnych pomiarów CT przy każdej wizycie i prowadzić terapię NT zgodnie z ogólnymi zasadami.

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

Przyjmowanie złożonych doustnych tabletek antykoncepcyjnych wiąże się z niewielkim wzrostem CT oraz ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym wystąpienia zawału serca i udaru mózgu. Ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe u pacjentek stosujących doustne tabletki antykoncepcyjne zależy od dawki składnika estrogennego oraz przede wszystkim od współistniejących czynników ryzyka, takich jak otyłość, palenie papierosów i zaburzenia lipidowe. Także jednoskładnikowe progestagenne tabletki antykoncepcyjne nie są przeciwwskazane w łagodnym i umiarkowanym NT. Ich zastosowanie jest jednak ograniczone, głównie ze względu na większą liczbę działań niepożądanych. Alternatywą mogą być także implanty zakładane podskórnie na okres 3 lat, zawierające tylko progestagen (np. etonogestrel). Za skuteczną i bezpieczną antykoncepcję u kobiet z NT uważa się także wkładki wewnątrzmaciczne (zawierające miedź lub lewonorgestrel).

5.5. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

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

- NT przewlekłe — występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się zazwyczaj 6 tygodni i dłużej po porodzie, które można zaklasyfikować jako:
 - NT pierwotne,
 - NT wtórne;
- NT wywołane ciążą — rozwijające się po 20. tygodniu ciąży i ustępujące zazwyczaj w ciągu 6 tygodni po porodzie, w obrębie którego rozróżnia się:
 - NT wywołane ciążą,
 - stan przedrzucawkowy.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6. Nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze lub wysokie prawidłowe CT stanowią częstą składową zespołu metabolicznego. Zalecenie zmian stylu życia, zwłaszcza obniżenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej, jest szczególnie istotne u wszystkich osób z zespołem metabolicznym jako pierwszy element leczenia NT. Celem jest zmniejszenie masy ciała o 7–10% w ciąż-

gu 6–12 miesięcy poprzez niewielkie ograniczenie wartości energetycznej pożywienia (o 500–1000 kcal dziennie), które jest zwykle bardziej skuteczne niż stosowanie rygorystycznej diety.

Wskazania do rozpoczynania farmakoterapii i docelowe CT nie różnią się od zasad ogólnych z uwzględnieniem wieku pacjenta. Nie ma obecnie dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczynanie leczenia u pacjentów z zespołem metabolicznym i wysokim prawidłowym CT. Zespół metaboliczny jest obciążony dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Z tego powodu przy wyborze leków hipotensyjnych powinno się uwzględniać ich wpływ na metabolizm glukozy i oceniane w wielu badaniach klinicznych ryzyko rozwoju cukrzycy. Farmakoterapię należy rozpoczynać od blokerów układu RAA, które opóźniają rozwój cukrzycy, w skojarzeniu z SPC z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym, ewentualnie w postaci SPC trójlekowego. U pacjentów z zespołem metabolicznym należy unikać stosowania klasycznych β -adrenolityków oraz diuretyków tiazydowych. W razie szczególnych wskazań do podawania tych leków należy wybierać β -adrenolityk o działaniu naczyniorozszerzającym lub diuretyk tiazydopodobny. Zalecając lek moczopędny, warto rozważyć zastosowanie preparatu oszczędzającego potas, ponieważ hipokaliemia pogarsza tolerancję glukozy.

5.7. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę

U chorych na cukrzycę NT występuje częściej niż w populacji ogólnej. Nierzadko u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą stwierdza się maskowane NT, szczególnie NT nocne i nieprawidłowy dobowy rytm ciśnienia typu *non-dipper*. Innym relatywnie częstym zjawiskiem jest hipotonia ortostatyczna spowodowana typową dla cukrzycy neuropatią układu autonomicznego. Z tych powodów u każdego pacjenta z cukrzycą zaleca się wykonanie ABPM. Pomiarów CT należy dokonywać także w pozycji stojącej w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na hipotonię w czasie intensyfikacji terapii.

Obniżanie CT daje udokumentowane korzyści w zakresie redukcji ryzyka zgonów i wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych (za wyjątkiem neuropatii cukrzycowej) i są one większe i trwalsze niż korzyści wynikające z dobrej kontroli glikemii. U pacjentów z NT i cukrzycą zaleca się typowo rozpoczynanie farmakoterapii w przypadku, gdy CT przekracza 140/90 mm Hg. Nie uzyskano dowodów z prób klinicznych z oceną twardych punktów końcowych, które uzasadniałyby rozpoczynanie leczenia u pacjentów z cukrzycą

i wysokim prawidłowym CT, choć w przypadku stwierdzonych mikro-/makroalbuminurii zastosowanie leku blokującego układ RAA w dawce substandardowej do podstawowej jest uzasadnione. Za wytycznymi ESC/ESH 2018 przyjęto docelowe CT w cukrzycy zgodne z zasadami ogólnymi z uwzględnieniem wieku pacjenta, przede wszystkim mając na uwadze działanie nefroprotektoryjne, mimo że badanie SPRINT nie uwzględniało pacjentów z cukrzycą, a wcześniejsze zalecenia ESC/ESH 2013 wskazywały, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie docelowego CT poniżej 140/85 mm Hg, co wynikało z analizy RCT w badaniach HOT i UKPDS, a z kolei celowość obniżania SCT poniżej 130 mm Hg u pacjentów z cukrzycą nie znalazła potwierdzenia w badaniach ACCORD i INVEST.

Skuteczna kontrola ciśnienia u pacjentów z cukrzycą jest trudna. Ze względu na udowodnione działanie nefroprotektoryjne leków blokujących układ RAA leki z grupy ACE-I lub sartanów stanowią niezbędny składnik SPC. Wybierając ACE-I lub sartan u chorych na cukrzycę, można brać pod uwagę wyniki najnowszej metaanalizy badań w tej grupie pacjentów, wskazującej na większy odległy efekt kardioprotekcyjny ACE-I. W leczeniu skojarzonym w pierwszej kolejności należy stosować połączenia inhibitorów RAA z antagonistą wapnia (ACCOMPLISH) lub diuretykiem tiazydopodobnym (ADVANCE). Wyniki badania ADVANCE ON po raz pierwszy pokazały, że terapia hipotensyjna lekiem złożonym (perindopril + indapamid) przynosi korzyści długoterminowe (10 lat) w postaci redukcji zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej.

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

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

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

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

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

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

5.8. Nadciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek

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

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

Osiągnięcie docelowego CT wymaga terapii skojarzonej, jeśli to możliwe z zastosowaniem SPC. Na

podstawie wyników badania ACCOMPLISH wykazano, że połączenie ACE-I raczej z antagonistą wapnia niż diuretykiem tiazydowym pozwala skuteczniej zapobiegać podwojeniu stężenia kreatyniny i rozwojowi schyłkowej PChN. Wybór i dawka leku moczopędnego powinna zależeć od wydolności nerek. Tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych nie należy stosować u chorych z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². U tych chorych należy zalecać pętlowe leki moczopędne. Dawki diuretyków pętlowych powinny ulegać zwiększaniu wraz z upośledzeniem czynności wydaliniczej nerek.

W przypadku zaawansowanej PChN nie zaleca się antagonistów receptora mineralokortykoidowego, zwłaszcza w połączeniu z lekiem blokującym układ RA, ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji nerek oraz wystąpienia hiperkaliemii. Ewentualne stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego w tej grupie chorych wymaga ścisłej kontroli kaliemii. Nie zaleca się również skojarzenia dwóch inhibitorów układu RA mimo potencjalnie większej skuteczności w zmniejszaniu białkomoczu. Te dwie ostatnie opcje terapeutyczne powinny pozostać w kompetencji nefrologa.

5.9. Nadciśnienie tętnicze u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych

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

Głównymi przyczynami NT u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych są stosowanie leków immunosupresyjnych o właściwościach hiper-

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

5.10. Naciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwinną serca

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

W przypadku NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca istnieją jednak istotne przesłanki do istnienia krzywej J, czyli wzrostu ryzyka kolejnego incydentu wieńcowego przy obniżeniu CT poniżej pewnej granicy. Dwie analizy sugerują, że SCT powyżej 140 mm Hg i RCT powyżej 80 mm Hg wiążą się ze zwiększonym ryzykiem incydentów wieńcowych, podobnie jak SCT poniżej 120 mm Hg i RCT poniżej 70 mm Hg. Z tego powodu przyjęto takie same jak w niepowikłanym NT docelowe i niezalecane wartości CT.

Choć najistotniejsza dla redukcji ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest optymalna redukcja CT, to u pacjentów z towarzyszącą już chorobą niedokrwinną serca zalecanymi lekami hipotensyjnymi, zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi leczenia choroby niedokrwiennej serca, są ACE-I (preferowane: perindopril — EUROPA, ramipril — HOPE i zofenopril — SMILE 4) oraz β -adrenolityki (preferowane: bisoprolol — kardioselektywność i efektywna redukcja czynności serca oraz nebiwolol — kardioselektywność i generowanie tlenu azotu), szczególnie po przebytych zawale serca. Ponieważ i w tym

przypadku zalecenie stosowania SPC w pierwszym kroku jest aktualne, należy podkreślić, że jedynym dostępnym w Polsce SPC zawierającym leki z dwóch preferowanych grup jest połączenie bisoprololu z perindopilem. W przypadku objawów dławicowych zastosowanie znajdują również antagoniści wapnia. Sartany, wśród których preferowany jest telmisartan (ONTARGET), a po przebytych zawale serca także walsartan (VALIANT), stanowią leki II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca z uwagi na wyniki wielu metaanaliz porównujących te dwie grupy leków w zakresie redukcji ryzyka zgonów i incydentów sercowych.

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

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

5.11. Naciśnienie tętnicze powikłane niewydolnością serca

Naciśnienie tętnicze stanowi drugą, obok choroby niedokrwiennej serca, główną przyczynę rozwoju niewydolności serca. Często prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca i rozwoju niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, w odróżnieniu od rozwoju niewydolności serca na skutek przebytego incydentu wieńcowego z dysfunkcją skurczową lewej komory i upośledzoną frakcją wyrzutową. Naciśnienie tętnicze w obu wariantach jest najistotniejszym poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka rozwoju lub nasilenia niewydolności serca, zatem zapobieganie wystąpieniu jej polega na stosowaniu leków hipotensyjnych. Udowodniono korzyści ze stosowania diuretyków, β -adrenolityków, ACE-I, sartanów. Nie zaleca się natomiast leków z grupy antagonistów wapnia.

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

Wskazania do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej i docelowe CT są takie same jak w niepowikłanym NT, ale terapia hipotensyjna powinna brać pod uwa-

gę standardy kardiologiczne leczenia niewydolności serca z uwzględnieniem długości działania hipotensyjnego leków, co oznacza, że lekami zalecanymi w tej grupie pacjentów są β -adrenolityki (tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol), ACE-I (z przebadanych w pozawałowej dysfunkcji lewej komory: lisinopril, ramipril, trandolapril i zofenopril) i antagoniści aldosteronu (preferowany eplerenon). Sartany są lekami II wyboru w przypadku nietolerancji ACE-I (preferowane: kandesartan i walsartan).

Leki moczopędne zaleca się u chorych z klinicznymi objawami niewydolności lewo- lub prawokomorowej. Preferowane są silniej działające sodopędnie diuretyki tiazydopodobne (chlortalidon) i wykazujące jeszcze silniejszy efekt natriuretyczny diuretyki pętłowe (preferowany torasemid). Wśród nich torasemid charakteryzuje się większą biodostępnością, lepszym wchłanianiem, dłuższym okresem półtrwania niż furosemid, dodatkowo wykazano także jego efekt przeciwdrożdżycowy, co przełożyło się na większe korzyści kliniczne w nierandomizowanym badaniu TORIC.

5.12. Nadciśnienie tętnicze powikłane migotaniem przedsionków

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

Podstawowe problemy diagnostyczne i terapeutyczne tej grupy chorych dotyczą: trudności w rozpoznaniu NT u chorych z przetrwałym i utrwalonym migotaniem przedsionków, decyzji o wdrożeniu terapii przeciwkrzepliwej oraz terapii hipotensyjnej u pacjentów z NT i migotaniem przedsionków.

Migotanie przedsionków bywa częstym źródłem błędów w pomiarach CT. Specyfika pomiarów obejmuje różny czas napełniania i różną objętość wyrzutową lewej komory, znaczną zmienność wartości CT oraz małą powtarzalność wyników. Ograniczenia te

odnoszą się również do ABPM. Wobec tej grupy chorych należałoby zastosować ostrożność w rozpoznaniu NT jedynie na podstawie pomiarów domowych lub ABPM, pomimo I klasy zaleceń (wg ESC/ESH) dla tej metody rozpoznania NT. Precyzyjna ocena NT u chorych z migotaniem przedsionków jest bardzo ważna, ponieważ od niej często zależy decyzja o wdrożeniu terapii przeciwkrzepliwej. Jeśli w dwóch pomiarach, w trakcie co najmniej dwóch wizyt, CT jest wyższe niż 140/90 mm Hg lub prowadzona jest terapia hipotensyjna, u chorego należy rozważyć wdrożenie terapii przeciwkrzepliwej, nawet przy braku innych czynników ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych (klasa IIa). Trzeba przy tym uwzględnić indywidualne cechy i preferencje pacjenta. W tym wypadku należy kierować się kryteriami rozpoznania NT według wytycznych europejskich. Jeśli NT towarzyszą inne czynniki ryzyka udaru: niewydolność serca, wiek 65+, choroba naczyniowa, cukrzyca, płeć żeńska, udar/TIA w wywiadzie, należy wdrożyć terapię przeciwkrzepliwą (I klasa). Przy wdrażaniu terapii przeciwkrzepliwej preferowane są — przed warfaryną czy acenokumarem — leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOACs, *non-VKA oral anticoagulants*): apikasan, dabigatran, riwaroksaban lub edoksaban (nieдоступny w Polsce). Brakuje wystarczających danych wskazujących na przewagę jednego z NOAC u chorych z izolowanym NT. Przy stosowaniu NOACs obowiązuje kontrola czynności nerek. Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko ważnym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych u chorych z migotaniem przedsionków, ale najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie, zwłaszcza jeśli SCT wynosi powyżej 160 mm Hg. Protekcja powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów polega na starannej kontroli CT poniżej 140/90 mm Hg, najlepiej poniżej 130/80 mm Hg. U większości pacjentów z NT w przebiegu migotania przedsionków występuje szybka odpowiedź komór i w tej grupie zaleca się zastosowanie β -adrenolityków bądź niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem). Wybierając β -adrenolityk, należałoby kierować się wpływem na zwolnienie przewodzenia bodźców w węzle przedsionkowo-komorowym, wówczas bisoprolol byłby korzystniejszy od β -adrenolityków działających wazodylatacyjnie. Warto zauważyć, że istnieją leki złożone (β -adrenolityk + inny lek hipotensyjny) pozwalające na jednoczesną kontrolę CT i kontrolę częstości skurczu komór w przebiegu migotania przedsionków. U chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory nie zaleca się niedihydropirydynowych antagonistów wapnia.

U tych pacjentów w celu skutecznej kontroli częstości rytmu komór należy zastosować β -adrenolityk, ewentualnie w połączeniu z digoksyną. U chorych z NT, przerostem mięśnia lewej komory i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym inhibitory układu RAA opóźniają wystąpienie pierwszego epizodu migotania przedsionków, natomiast nie zapobiegają ich nawrotom u chorych z napadowym lub przetrwałym migotaniem przedsionków. U pacjentów z migotaniem przedsionków wybór terapii hipotensyjnej determinują również schorzenia towarzyszące, takie jak: choroba wieńcowa, niewydolność serca, cukrzyca, PChN, podeszły wiek, otyłość. Terapia bywa również uzależniona od intencji terapeutycznej w stosunku do arytmii. Wobec wysokiej klasy zaleceń oraz coraz większej dostępności do procedur elektrofizjologicznych (ablacji podłoża migotania przedsionków) powoli tracą na znaczeniu leki przeciwarytmiczne (amiodaron, propafenon, sotalol) stosowane w kontroli rytmu zatokowego. Propafenon nie powinien być stosowany u chorych z ciężką organiczną chorobą serca, u chorych z przerostem mięśnia lewej komory nie należy stosować sotalolu, u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory — werapamilu i diltiazemu.

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

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

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

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

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

5.13. Nadciśnienie tętnicze po przebytku udarze mózgu

Skuteczna terapia hipotensyjna zmniejsza ryzyko udaru mózgu efektywniej niż choroby niedokrwiennej serca, niezależnie od rodzaju leczenia. Metaanalizy wskazują jednak, że β -adrenolityki zmniejszają ryzyko udaru mózgu mniej efektywnie, choć dane

te opierają się na atenololu, a nie na nowoczesnych β -adrenolitykach kardioselektywnych, a tym bardziej wazodylatacyjnych. Z kolei antagoniści wapnia bardziej efektywnie redukują ryzyko udaru mózgu niż inne grupy leków hipotensyjnych.

W okresie 1–2 tygodni (według zaleceń ESC/ESH 2018 w okresie kilku dni) po przebytku udarze, a wcześniej po incydencie TIA, należy dążyć do normalizacji CT na zasadach ogólnych (docelowe wartości CT < 130/80 mm Hg powinny być osiągnięte powoli, pod warunkiem dobrej tolerancji). Dotychczasowe dane wskazują na skuteczność diuretyków tiazydopodobnych (indapamid w badaniu PATS i w połączeniu z perindoprilem w badaniu PROGRESS) i sartanów (eprosartan w badaniu MOSES) w prewencji wtórnej udaru mózgu, choć we wszystkich tych badaniach docelowe CT wynosiło poniżej 140/90 mm Hg. Wyniki nowszego badania dotyczącego udarów lakunarnych sugerują korzyści ze zmniejszenia CT do wartości poniżej 130/80 mm Hg. Wskazane jest wykonanie próby ortostatycznej u pacjenta z przebytkiem udarem mózgu podczas każdej wizyty w celu uniknięcia nadmiernych spadków CT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.14. Inne sytuacje szczególne towarzyszące nadciśnieniu tętniczemu

5.14.1. Nadciśnienie tętnicze z dysfunkcją seksualną

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

W licznych badaniach wykazano, że terapia hipotensyjna oparta na starszej generacji diuretyków i β -adrenolityków zwiększa ryzyko zaburzeń erekcji u mężczyzn. W porównaniu z tymi lekami nowsze grupy leków hipotensyjnych, sartany i ACE-I, mają neutralny lub nawet korzystny wpływ na erekcję.

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

5.14.2. Nadciśnienie tętnicze i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Współwystępowanie NT i POChP znacząco zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących wpływ leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na różnych lekach hipotensyjnych na odległe rokowanie u pacjentów z towarzyszącą POChP. Tym niemniej mechanizm działania niektórych grup leków hipotensyjnych nakazuje zachowanie ostrożności przy stosowaniu ACE-I (mechanizm bradykininowy, kaszel prowokujący spazm oskrzelowy) i β -adrenolityków (spazm oskrzelowy, obniżenie parametrów wenty-

lacyjnych płuc, osłabienie działania β -mimetyków). W przypadku konieczności włączenia leku z tej drugiej grupy wybór preparatu musi być szczególnie staranny. Należy rozważyć kardioselektywność lub dodatkowe właściwości ochronne, a także zalecaną dawkę, by zminimalizować wpływ na parametry wentylacyjne płuc. Wykazano, że u chorych z POChP β -adrenolityki kardioselektywne zmniejszają śmiertelność u pacjentów z powikłaniami sercowymi. W mniejszym stopniu zastrzeżenie budzi stosowanie diuretyków (synergistyczne z POChP działanie wywołujące zasadowicę metaboliczną i obniżające stężenie potasu, podobnie jak kortykoidy i β -mimetyki, zagęszczenie wydzieliny w oskrzelach). Bezpieczne leki hipotensyjne u pacjentów z POChP to antagoniści wapnia i sartany.

5.14.3. Nadciśnienie tętnicze i jaskra

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

Wśród czynników ryzyka wystąpienia jaskry oprócz wysokiego CT coraz częściej zwraca się uwagę na niedociśnienie systemowe, które może prowadzić do zmniejszenia perfuzji na tarczy nerwu wzrokowego i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym. Wydaje się, że niedociśnienie systemowe jest znacznie istotniejszym czynnikiem ryzyka progresji zmian w polu widzenia niż NT. Intensywne leczenie hipotensyjne może prowadzić do progresji jaskry. Jako niekorzystny efekt terapii hipotensyjnej podkreśla się przede wszystkim nadmierny nocny spadek CT i wtórne obniżenie perfuzji ocznej. U pacjentów z jaskrą wieczorne dawkowanie leków hipotensyjnych jest przeciwwskazane, o ile ABPM nie wykaże bardzo wysokich wartości CT w nocy.

5.14.4. Nadciśnienie tętnicze i dna moczanowa

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

dziej rozpowszechnione u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu NT z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz rozdział *Terapia pozahipotensyjna — leczenie hipourykemiczne*).

5.14.5. Nadciśnienie tętnicze i łagodny przerost gruczołu krokowego

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

5.14.6. Nadciśnienie tętnicze a łuszczyca

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

5.14.7. Nadciśnienie tętnicze w okresie okołoperacyjnym

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

Zasadniczo należy kontynuować dotychczasową terapię hipotensyjną z zachowaniem porannej dawki większości leków hipotensyjnych. Jeżeli to możliwe, należy uwzględnić odstawienie diuretyków 2–3 dni wcześniej (potencjalnie niekorzystny wpływ związany z utratą płynów i hipopotasemią) w przypadku cięższych operacji, ewentualnie leków hamujących układ RAA w dniu operacji (ostatnia dawka przyjęta dzień przed operacją). W ostatnich latach przedmiotem kon-

trowersji jest stosowanie β -adrenolityków w okresie okołoperacyjnym. Potencjalne korzyści ze stosowania tych leków odnoszą się jedynie do chorych po przebytym zawale serca lub z niewydolnością serca, a więc do pacjentów, u których istnieją wskazania do przewlekłego stosowania leków tej grupy. U pozostałych chorych rozpoczynanie leczenia β -adrenolitykiem, szczególnie na kilka dni przed operacją, może wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu. W ostatnich wytycznych ESC większą wagę przywiązuje się do okołoperacyjnego stosowania statyn niż β -adrenolityków.

5.14.8. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta onkologicznego

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

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

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

5.15. Oporne nadciśnienie tętnicze

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

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

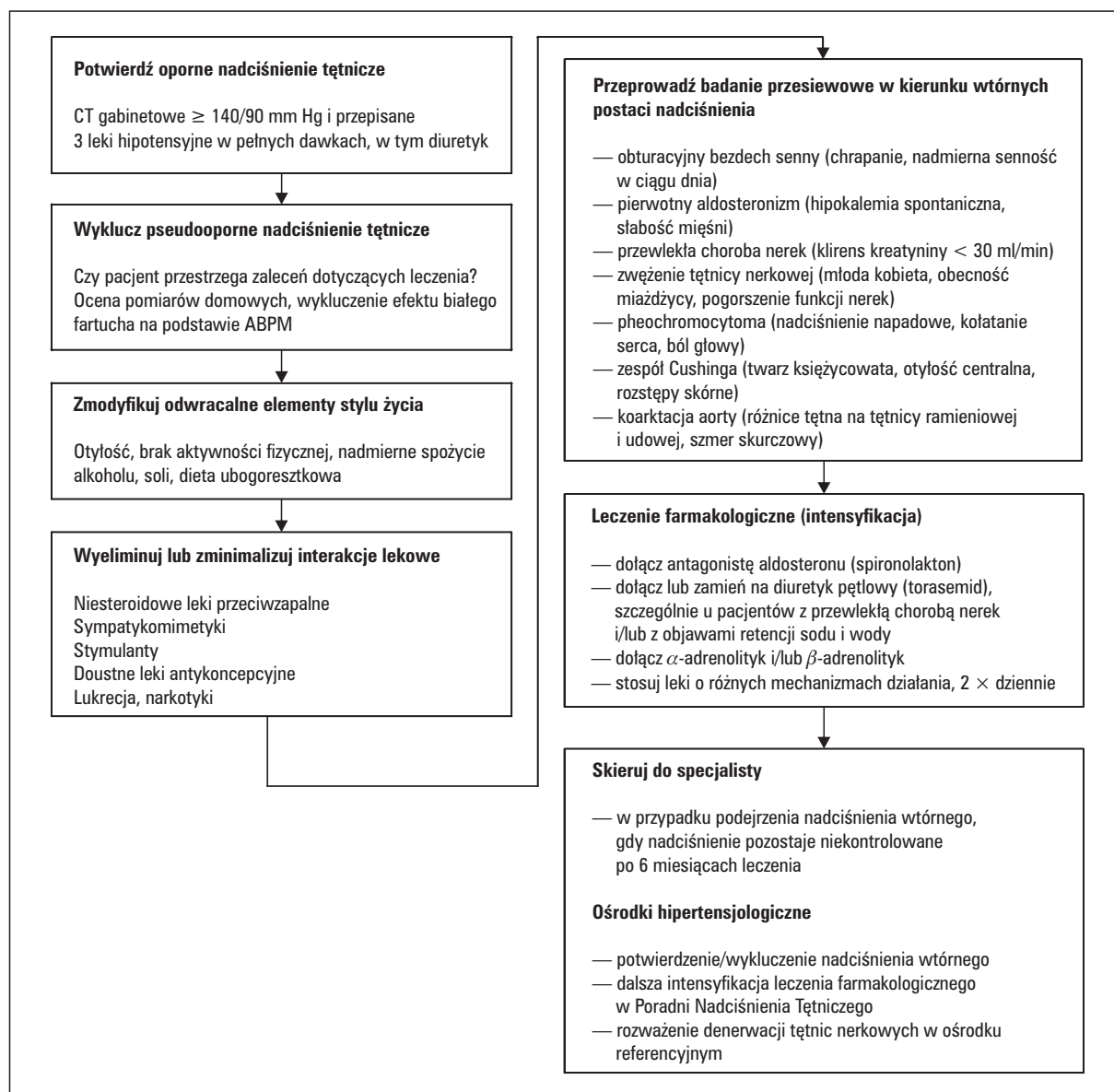
Tak zdefiniowane oporne NT jest częstym problemem klinicznym. Obniżenie docelowych wartości CT ($< 130/80$ mm Hg) sprawia, że warto rozważyć zmianę tej definicji — utrzymywanie się wartości CT $\geq$ wartości docelowych dla danego wieku pacjenta przy stosowaniu 4 leków, w tym antagonisty aldosteronu.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

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

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

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

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



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

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

5.15.1. Terapia hipotensyjna opornego nadciśnienia tętniczego

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

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

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

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

RAA — renina–angiotensyna–aldosteron

cji spowodowanej zablokowaniem układu RAA czy na skutek nierozpoznanego pierwotnego aldosteronizmu niewielkiego stopnia. W kolejnym kroku należy zastosować diuretyk pętłowy, szczególnie torasemid, dołączając go do leku tiazydowego/tiazydopodobnego lub zamieniając, zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Dalsza intensyfikacja leczenia polega na dołączeniu α -1-adrenolityku — doksazosyny lub β -adrenolityku — bisoprololu. Przy wyborze leku β -adrenolitycznego można również rozważyć preparat o właściwościach naczyniorozszerzających (nebiwolol w dawce 10 mg). Zwraca się uwagę, że w leczeniu opornego NT skuteczne mogą być niektóre leki starszej generacji, tzn. leki bezpośrednio rozszerzające tętniczki — dihydralazyna, lub działające ośrodkowo — klonidyna. W przypadku opornego NT często konieczne jest stosowanie leków dwa razy na dobę.

Algorytm terapii hipotensyjnej w opornym NT przedstawiono w tabeli XXX.

5.16. Ablacja tętnic nerkowych (denerwacja nerek)

Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że uszkodzenie aferentnych i eferentnych włókien nerkowych korzystnie moduluje mechanizmy patofizjologiczne uczestniczące w patogenezie NT, ostatecznie prowadząc do redukcji CT. Wyniki badania pilotowego Symplicity HTN-1 i badania randomizowanego Symplicity HTN-2 udokumentowały dużą skuteczność denerwacji nerek w kontroli CT u chorych z opornym NT. Niemniej na podstawie stopnia denerwacji nerek ocenionego za pomocą nerkowego uwalniania noradrenaliny wykazano jedynie częściową (47%) skuteczność zabiegu. Efekt hipotensyjny denerwacji nerek został zakwestiono-

wany po opublikowaniu wyników dużego badania Symplicity HTN-3, przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, obejmującego chorych z opornym NT, których losowo przydzielano do grupy denerwacji nerek i grupy tak zwanego pozorowanego zabiegu. Po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy w redukcji CT pomiędzy badanymi grupami. Dokładna analiza protokołu badania wykazała wiele istotnych ograniczeń tego badania (m.in. brak doświadczenia w wykonywaniu zabiegu denerwacji nerek, o czym świadczy liczba 111 operatorów wykonujących zabieg w 88 ośrodkach Stanów Zjednoczonych, modyfikację leków hipotensyjnych u 40% chorych przed oceną pierwotnego punktu końcowego, brak pełnej ablacji tętnic nerkowych u 70% leczonych chorych oraz brak metod weryfikujących skuteczność denerwacji nerek), które istotnie przyczyniły się do braku różnic SCT pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Jednocześnie ukazały się wyniki badań autopsyjnych, które wskazują na znaczną zmienność osobniczą unerwienia nerek oraz większą skuteczność zabiegu, gdy denerwacja obejmowała cały obwód naczynia, główne tętnice nerkowe, część dystalną tętnicy oraz jej rozgałęzienia wraz z tętnicami dodatkowymi, co stanowi pewne wyzwanie, jeśli chodzi o cewniki do ablacji nerek i ich rozmiar w stosunku do średnicy naczynia. Wyniki randomizowanego badania PRAGUE-15 wykazały, że denerwacja tętnic nerkowych jest tak samo skuteczna w obniżaniu CT jak dołączenie spironolaktonu, niemniej w subanalizie tego badania stwierdzono, że u 39% chorych występowała nietolerancja leczenia spironolaktonem, co przewyższa powszechnie zgłaszane działania niepożądane podczas przyjmowania tego leku (10–30%). W kolejnym randomizowanym badaniu DENERHTN wykazano przewagę denerwacji nerek w redukcji CT (o 5,9 mm Hg) u chorych

z opornym NT w porównaniu z grupą kontrolną, przy zastosowaniu takiego samego schematu leczenia hipotensyjnego w obu grupach. Wyniki tych badań oraz wiedza na temat anatomii tętnic nerkowych zostały uwzględnione w protokołach badań 2.0 (SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED oraz RADIANCE-HTN SOLO), w których chorych losowo przydzielano do grupy denerwacji nerek i zabiegu pozorowanego. Do badania SPYRAL HTN-OFF kwalifikowano chorych z gabinetowym SCT wynoszącym 150 mm Hg i więcej, ale nieprzekraczającym 180 mm Hg i RCT równym 90 mm Hg lub wyższym (potwierdzone w ABPM), którzy nie przyjmowali leków hipotensyjnych lub u których można było leki te zupełnie odstawić. Po 3 miesiącach obserwacji wykazano różnicę w redukcji CT w pomiarze ABPM ($-5,0$ mm Hg w 24-godz. pomiarze SCT i $-4,4$ mm Hg w 24-godz. pomiarze RCT) pomiędzy obiema grupami na korzyść denerwacji nerek. Te same wartości CT stanowiły kryterium włączenia do badania SPYRAL HTN-ON MED, jednakże w tym badaniu chorzy przyjmowali 1–3 leki hipotensyjne przez okres co najmniej 6 tygodni. Po 6 miesiącach obserwacji denerwacja tętnic nerkowych głównych i ich odgałęzień prowadziła do większej redukcji SCT i RCT w porównaniu z zabiegiem pozorowanym (średnia różnica między grupami w pomiarze ABPM wynosiła $-7,4$ mm Hg dla średniego SCT i $-4,1$ mm Hg dla RCT). W żadnym z badań nie obserwowano działań niepożądanych związanych z zabiegiem. Należy podkreślić, że pomimo przeprowadzonych testów na obecność zalecanych leków odsetek pacjentów przestrzegających przyjmowania tabletek nie przekraczał 60%.

W odróżnieniu od cewnika Symplicity zakończonego czterema elektrodami, który umożliwia ablację o częstotliwości radiowej, w badaniu RADIANCE-HTN SOLO denerwacja nerek polegała na ultradźwiękowej ablacji układu tętniczego nerek. Do badania włączono chorych z NT utrzymującym się poniżej 170/105 mm Hg bez leków, u których 4 tygodnie wcześniej odstawiono stosowane maksymalnie 1–2 leki hipotensyjne. Po 2 miesiącach obserwacji dzienna redukcja SCT w ABPM wynosiła $-8,5$ mm Hg w grupie, w której zastosowano denerwację, w porównaniu z $-2,2$ mm Hg w grupie kontrolnej. W dalszej obserwacji, pomiędzy 2. a 5. miesiącem po zabiegu, chorzy z nadal utrzymującym się CT powyżej 135/85 mm Hg w pomiarach domowych otrzymywali kolejno amlodipinę, ACE-I lub sartan i hydrochlorotiazyd. Po 6 miesiącach stwierdzono, że w grupie, w której zastosowano denerwację, mniej chorych (65,2%) wymagało leczenia farmakologicznego w porównaniu z grupą kontrolną

(84,5%). W grupie denerwacji obserwowano większą redukcję SCT w ciągu dnia niż w grupie pozorowanego zabiegu ($-18,1 \pm 12,2$ vs. $-15,6 \pm 13,2$ mm Hg, $p = 0,024$). Wyniki badań SPYRAL i RADIANCE-HTN nie były dostępne w momencie przygotowywania nowych wytycznych ESC/ESH 2018, stąd pozycja denerwacji nerek znalazła się w zaleceniach europejskich jako III klasa zaleceń (nierekomendowana jako rutynowy zabieg w leczeniu NT). Wyniki badań pilotażowych wskazują na korzystny wpływ denerwacji nerek na poprawę profilu glikemii, wskaźnika bezdechu/splyconego oddechu (AHI, *apnea/hipopnea index*) u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym oraz funkcji nerek u chorych z PChN. Obecnie, do czasu potwierdzenia długoterminowej skuteczności denerwacji nerek, zaleca się pozostawienie kwalifikacji do tej procedury wyspecjalizowanym ośrodkom hipertensjologicznym, a wykonanie zabiegu — doświadczonej kardiologom inwazyjnym.

5.17. Stany zagrożenia życia

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

5.17.1. Stany nagłe (emergency)

Stany nagłe obejmują sytuacje, w których znacznie podwyższonym wartościom CT towarzyszą ostre powikłania stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia. Typowe prezentacje stanów nagłych w NT to:

- 1. Pacjenci ze złośliwym NT** — zwykle z NT 3. stopnia związanym ze zmianami na dnie oka (wybroczynami i/lub obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego), mikroangiopatią oraz rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, a także w niektórych przypadkach encefalopatią, ostrą niewydolnością serca, ostrym pogarszaniem funkcji nerek. Znakiem rozpoznawczym tego stanu jest martwica włóknikowata małych tętnic i tętniczek w obrębie nerek, siatkówki i mózgu. Pojęcie „złośliwe” sugeruje bardzo złe rokowanie w przypadku braku odpowiedniego leczenia.
- 2. Pacjenci z ciężkim NT związanym z innymi stanami zagrożenia** (zawał serca, ostry zespół wieńcowy, obrzęk płuc, udar, uraz głowy, rozwarstwienie aorty).
- 3. Pacjenci z ciężkim nagłym wzrostem CT w przebiegu guza chromochłonnego.**
- 4. Pacjentki w ciąży z ciężkim NT lub stanem przedrzucawkowym.**

Najczęstsze objawy stanów nagłych zależą od tego, które narządy zostały dotknięte ostrymi powikłaniami, lecz równie często występują bóle głowy, zaburzenia widzenia, ból w klatce piersiowej,

Tabela XXXI. Badania diagnostyczne przy podejrzeniu stanu nagłego w nadciśnieniu tętniczym

Badania podstawowe niezależnie od potencjalnych przyczyn
Hemoglobina, liczba płytek, fibrynogen Elektrolity Kreatynina, eGFR Badanie ogólne moczu (badanie osadu w kierunku erytrocytów, leukocytów, wałeczków) Wskaźnik albumina/kreatynina 12-odprowadzeniowe badanie EKG Badanie dna oka Test ciężowy u pacjentek w wieku rozrodczym
Szczegółowe badania zależne od wskazań
Troponina, NT-proBNP RTG klatki piersiowej Echokardiografia (rozwarstwienie aorty, niewydolność serca, niedokrwienie) Angio-CT klatki piersiowej i/lub jamy brzusznej (podejrzenie ostrej choroby aorty) CT lub MRI mózgu (objawy ze strony OUN) Badanie USG nerek (upośledzenie funkcji nerek lub podejrzenie zwężenia tętnicy nerkowej) Badanie toksykologiczne moczu (podejrzenie stosowania metaamfetaminy lub kokainy)

Angio-CT — angiografia tomografii komputerowej; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; MRI (*magnetic resonance imaging*) — obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; NT-proBNP (*N-terminal pro b-type natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

Tabela XXXII. Dożylne leki hipotensyjne dostępne w Polsce

Urapidil
Ebrantil 25 — 5 mg/ml (25 mg/5 ml) — ampulki po 5 ml Dawkowanie: 12,5–25 mg bolus, a następnie wlew 5–40 mg/min
Nitrogliceryna
Perlinganit — roztwór do infuzji <i>i.v.</i> 1 mg/ml (10 mg/10 ml) — ampulki po 10 ml Nitracor — roztwór do wlewu <i>i.v.</i> 2 mg/ml (10 mg/5 ml) — ampulki po 5 ml Dawkowanie: 5 mg <i>i.v.</i> , a następnie 4 mg/godz. <i>i.v.</i> we wlewie ciągłym
Esmolol
Esmocard — 100 mg/10 ml — 10 mg/ml (100 mg/10 ml) — ampulki po 10 ml Esmocard — 2500 mg/10 ml — 250 mg/ml (2,5 g/10 ml) — ampulki po 10 ml Dawkowanie: 0,5–1 mg/kg mc., a następnie 50–300 µg/kg mc./min
Furosemid
Furosemide Kabi, Furosemidum Polfarmex, Furosemidum Polpharma — 10 mg/ml (20 mg/2 ml) — ampulki po 2 ml Dawkowanie: 20–40 mg jednorazowo. W zależności od potrzeby kolejną dawkę 20 mg można podawać co 2 godz.; większe dawki podawać we wlewie W stanach nagłych można stosować: labetalol <i>i.v.</i> , nikardipinę <i>i.v.</i> oraz nitroprusydek sodu <i>i.v.</i> — obecnie niedostępne w Polsce

i.v. (*intravenous*) — dożylnie

duszość, zawroty głowy i deficyty neurologiczne. U pacjentów z encefalopatią nadciśnieniową obecność nadmiernej senności, letargu, tonicznych napadów drgawkowych oraz ślepoty korowej może poprzedzać utratę przytomności. Ogniskowe objawy neurologiczne są rzadkie i zawsze powinny budzić podejrzenie udaru mózgu. Zalecane badania diagnostyczne, które należy wykonać pacjenta z podejrzeniem stanu nagłego w NT zamieszczono w tabeli XXXI. W tych sytuacjach konieczna jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej i często rozpoczęcie parenteralnej terapii hipotensyjnej. Leczenie stanów nagłych związa-

nych z NT zależy od rodzaju uszkodzeń narządowych i może obejmować maksymalnie ostrożną redukcję CT w przypadku ostrego udaru mózgu do natychmiastowej redukcji CT w ostrym obrzęku płuc czy rozwarstwieniu aorty. W większości przypadków sugeruje się natychmiastowe obniżanie CT, dążąc do maksymalnie 25-procentowej redukcji CT w ciągu pierwszych godzin za pomocą dostępnych parenteralnych leków hipotensyjnych (tab. XXXII). Oprócz pilnego obniżania ciśnienia w udarze mózgu nie istnieją badania kliniczne z randomizacją oceniające różne strategie postępowania u pacjentów w stanach nagłych. Do naj-

Tabela XXXIII. Zalecana farmakoterapia w poszczególnych stanach nagłych

Obraz kliniczny	Czas na obniżenie CT i cel terapeutyczny	Leki pierwszego wyboru	Leki alternatywne
Złośliwe nadciśnienie tętnicze z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej	Kilka godzin, należy obniżyć MAP o 20–25%	Labetalol, nikardipina	Nitroprusydek sodu, urapidil
Encefalopatia nadciśnieniowa	Natychmiast obniżyć MAP o 20–25%	Labetalol, nikardipina	Nitroprusydek sodu
Ostry incydent wieńcowy	Natychmiast obniżyć SCT do < 140 mm Hg	Nitrogliceryna, labetalol	Urapidil
Obrzęk płuc	Natychmiast obniżyć SCT do < 140 mm Hg	Nitroprusydek sodu lub nitrogliceryna (z diuretykiem pętlowym)	Urapidil (z diuretykiem pętlowym)
Ostre rozwarstwienie aorty	Natychmiast obniżyć SCT do < 120 mm Hg oraz częstość akcji serca do < 60 uderzeń na minutę	Esmolol i nitroprusydek sodu lub nitrogliceryna lub nikardipina	Labetalol lub metoprolol
Rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy, HELLP	Natychmiast obniżyć SCT do < 160 mm Hg oraz RCT do < 105 mm Hg	Labetalol lub nikardipina i siarczan magnezu	Należy rozważyć rozwiązanie ciąży

CT — ciśnienie tętnicze; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HELLP — Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze;

ważniejszych elementów w planowaniu strategii leczenia należą:

- ocena występowania uszkodzeń narządowych (czy wymagają one swoistego postępowania poza obniżeniem CT);
- zalecany czas i stopień obniżenia CT;
- wymagany sposób obniżania CT — biorąc pod uwagę leki, w stanach nagłych idealnym preparatem jest substancja podawana dożylnie z krótkim czasem półtrwania, umożliwiającą ostrożne obniżanie CT w warunkach wzmożonego nadzoru lekarskiego, z ciągłym monitorowaniem stanu hemodynamicznego;
- nie zaleca się szybkiego niekontrolowanego obniżania CT z powodu ryzyka wystąpienia powikłań. Zalecaną farmakoterapię w poszczególnych stanach nagłych przedstawiono w tabeli XXXIII.

5.17.2. Stany pilne (urgency)

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

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

6.1. Leki hipolipemizujące

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

W 2019 roku należy spodziewać się w Europie nowych wytycznych zalecających niższe docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym u chorych z NT. Zanim jednak wytyczne ESC w tym względzie zostaną upublicznione, Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTNT w 2018 roku opublikowała

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

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

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

polskie zalecenia, w których znacznie obniżono docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL w wielu grupach pacjentów. Wytyczne PTNT sugerują dążenie do tych właśnie wartości u pacjentów z NT, uwzględniając ich klasyfikację do odpowiednich grup ryzyka (tab. XXXIV–XXXVI).

6.2. Leczenie przeciwplatekowe

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

Niedawno opublikowana duża metaanaliza występowania poważnych krwawień u pacjentów leczonych długotrwale ASA zmieniła podejście do stosowania tego preparatu w prewencji pierwotnej. Wykazano, że w tej grupie pacjentów korzyści ze stosowania ASA mierzone różnicą pomiędzy zmniejszeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych a zwiększeniem poważnych krwawień nie są udowodnione. Dotychczas zastosowanie ASA w takim wskazaniu wymagało oceny stosunku korzyści do ryzyka krwawień. Obecne zalecenia ESC/ESH 2018 uznają zastosowanie ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych za niewskazane.

W związku z całkowitym ograniczeniem stosowania ASA w prewencji pierwotnej u pacjentów z NT obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można rozważyć zastosowanie alternatywnych preparatów antyagregacyjnych, w przypadku których przeprowadzono badania kliniczne (np. standaryzowany wyciąg z pomidorów o działaniu słabszym, lecz wielostronnym).

6.3. Leczenie hipourykemiczne

W wytycznych ESC/ESH 2018 podwyższone stężenie kwasu moczowego uznano za nowy, istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z NT. Podobne stanowisko prezentowane jest w niniejszym dokumencie. Produkcja kwasu moczowego w warunkach niedotlenienia wiąże się z tworzeniem wolnych rodników i dysfunkcją śródbłónka. Wykazano, że stosowanie inhibitora oksydazy ksantynowej, allopurinolu, prowadzi do poprawy funkcji śródbłónka i podatności aorty, a wyniki nowszych badań wskazują na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, szczególnie przy dawce allopurinolu 300 mg/d. Z tego powodu w ślad za międzynarodowym stanowiskiem ekspertów wytyczne PTNT rekomendują rozważenie zastosowania allopurinolu u pacjentów z NT i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w przypadku podwyższonego stężenia kwasu moczowego (> 5–6 mg/dl), mimo prawidłowej funkcji nerek.

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

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

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

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

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

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

7. Metody poprawy kontroli ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Wyniki badań wskazują, że wielu pacjentów z NT nie ma świadomości podwyższonych wartości CT, a pacjenci, którzy wiedzą o swojej chorobie, często nie podejmują leczenia. Ponadto rzadko udaje się

osiągać docelowe wartości CT, niezależnie od tego, czy terapię prowadzą specjaliści czy lekarze pierwszego kontaktu. Jednocześnie odsetek pacjentów świadomych obecności NT i konieczności kontroli CT rośnie powoli i nie dotyczy wszystkich chorych, a głównie w prewencji wtórnej. Obecnie uważa się, że korzystny wpływ na świadomość i motywację pacjen-

tów mają przygotowane w przystępny sposób materiały edukacyjne udostępnione w prasie gabinetach lekarskich czy aptekach.

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

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

Pacjentów niewspółpracujących można podzielić na chorych przerywających na stałe terapię oraz chorych nieprawidłowo stosujących leczenie (np. pacjenci, którzy przyjmują leki nieregularnie, opóźniając ich zażycie lub wielokrotnie na krótko przerywający stosowanie zaleconych preparatów). Słaba współpraca szczególnie często dotyczy także zmian stylu życia. W zakresie stosowania przepisanych leków w badaniach wykazano, że po 6 miesiącach ponad 1/3, a po roku około połowa osób może przerwać rozpoczętą terapię hipotensyjną. Ponadto 10% chorych zapomina w ciągu dnia przyjąć swój lek. Z tego powodu podejmowanie działań mających poprawić przestrzeganie zaleceń w zakresie odsetka przyjmowanych dawek leków (*compliance*) oraz „wytrwałości” w stosowaniu terapii z uwzględnieniem czasu jej trwania od rozpoczęcia do zaprzestania (*persistence*) należy do obowiązków lekarza prowadzącego pacjenta. Wyniki badań wskazują, że osoby w podeszłym wieku są bardziej zmotywowane do leczenia. Cechuje je większa wytrwałość terapeutyczna, natomiast przestrzeganie zaleceń w zakresie odsetka przyjmowanych dawek leków w tej grupie pacjentów wypada gorzej niż u osób młodszych. Niektóre z przyczyn słabej współpracy pacjent–lekarz w tym zakresie nasilają się w wieku podeszłym — problemy z pamięcią, trudności w zrozumieniu schematu dawkowania, gorsza tolerancja prawidłowych wartości CT, problemy finansowe utrudniające wykupienie leków czy towarzyszące inne choroby dające większe dolegliwości, albo konieczność stosowania wielu leków. Pacjentowi, szczególnie w podeszłym wieku, należy poświęcić czas w celu wyjaśnienia schematu dawkowania, istotności leczenia hipotensyjnego, czasami zaangażowania członków rodziny czy ustalenia możliwości finansowych pacjenta. Dwa wyeksponowane w tym dokumencie zmiany wytycznych leczenia NT mogą wpłynąć na poprawę współpracy pacjenta z lekarzem w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich. Nieco wyższe docelowe CT w wieku podeszłym sprawiają, że tolerancja leczenia i zmiana jakości życia pod wpływem terapii nie jest tak dotkliwa w tej grupie pacjentów. Zwiększa się także rola SPC w terapii hipotensyjnej — dzięki ograniczeniu liczby tabletek

i uproszczeniu schematów dawkowania możliwe jest uzyskanie poprawy stopnia przestrzegania zaleceń, ale także zmniejszenie inercji terapeutycznej (czyli braku intensyfikacji leczenia przez lekarza mimo złej kontroli CT u pacjenta). Do częstszego stosowania SPC może przyczynić się szeroka refundacja we wskazaniach ujętych w niniejszych zaleceniach.

8. Nadciśnienie tętnicze wtórne

8.1. Wprowadzenie

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

Na wtórną postać NT mogą wskazywać zwłaszcza:

- znaczny wzrost CT (w tym także napadowe zwiększenia CT i tak zwany przełom nadciśnieniowy);
- szybko postępujący rozwój NT lub pogorszenie kontroli CT;
- oporność na leczenie hipotensyjne;
- rozwój NT złośliwego;
- słaba odpowiedź na leczenie hipotensyjne;
- obecność powikłań narządowych nieproporcjonalnie wyrażonych do czasu trwania NT lub stopnia jego ciężkości.

Swoiste objawy i procedury diagnostyczne w kierunku poszczególnych wtórnych postaci NT podsumowano w tabeli XXXVII.

8.2. Obturacyjny bezdech senny

8.2.1. Częstość występowania

Obturacyjny bezdech senny (OBS) występuje u stosunkowo wysokiego odsetka chorych na NT, zwłaszcza u chorych z NT opornym (ok. 80%). Wyniki badań wskazują, że nawet u około 40–50% pacjentów z opornym NT może występować umiarkowany lub ciężki OBS, wymagający odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Należy również podkreślić, że OBS wiąże się ze względny zwiększeniem ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 70%.

Z uwagi na częste współwystępowanie, wspólne mechanizmy patogenetyczne z NT oraz ograniczony wpływ leczenia przyczynowego OBS na wysokość CT część ekspertów europejskich postuluje, by OBS uważać za „stan współistniejący”, a nie wtórną postać NT. Jednakże w zaleceniach amerykańskich (JNC7)

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

Przyczyna nadciśnienia tętniczego	Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, podmiotowym, badaniach podstawowych i dodatkowych wskazujące na wtórną przyczynę nadciśnienia tętniczego				Diagnostyka	
	Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe	Badania podstawowe	Badania dodatkowe	Badanie pierwszego wyboru (przesiewowe)	Badania potwierdzające rozpoznanie
Obturacyjny bezdech senny (OBS)	Charakterystyczne objawy — okres dnia i okres nocy* Ocena objawów za pomocą kwestionariuszy*	Otyłość brzuszna Zwiększony obwód szyi* Nieprawidłowości w obrębie twarozczaszki	Podwyższone stężenie glukozy Zaburzenia lipidowe	Zmniejszony lub brak spadku CT w nocy w ABPM Podwyższone poranne wartości CT w HBPM Zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia w holterze EKG nasilające się w okresie snu	Badania kwestionariuszowe i badanie snu aparatem typu IV* (badania uprawdopodobniające)	Badanie nocne typu I–III*
Miażdżowa choroba nerek	Zakażenia w wywiadzie lub nieprawidłowości budowy dróg moczowych Nadużywanie leków przeciwbólowych Choroby nerek w wywiadach rodzinnych	Powiększone palpacyjnie nerki (w przypadku zwyrodnienia torbielowatego nerek)	Obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu Zmniejszone GFR	Różnie nasiloną albuminuria i białkomocz	Badanie USG nerek	Szczegółowa diagnostyka choroby nerek
Pierwotny hiperaldosteronizm	Oslabienie mięśniowe Wywiady rodzinne zwłaszcza ciężkiego nadciśnienia tętniczego lub hipokaliemii o wczesnym początku i incydentów naczyniowo-mózgowych w wieku < 40 lat	Zaburzenia rytmu serca	Hipokaliemia (samoistna lub wywoływana lub nasiloną przez diuretyki)	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu Nasilone powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego Zmniejszony lub brak spadku CT w okresie nocy w ABPM	Wskaźnik aldosteronu-reninowy*	Potwierdzające badania hormonalne* CT/MRI nadnerczy Cewnikowanie żył nadnerczowych
Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej (ZTN)	Nadciśnienie tętnicze: • o nagłym początku • nasilenie lub pogorszenie jego kontroli • oporne lub złośliwe Nawracające epizody obrzęku płuc	Szmer naczyniowy w śródbrzuchu	Szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu RAA) Hipokaliemia	Badanie USG nerek: różnica długości nerek > 1,5 cm, mała nerką	Badanie USG doppler tętnic nerkowych	Angio-CT Angio-MR Arteriografia
ZTN — dysplazja włókniasto-mięśniowa	Wiek < 30 lat Kobiety w okresie prokreacyjnym Nadciśnienie tętnicze: • o nagłym początku • nasilenie lub pogorszenie jego kontroli • oporne lub złośliwe Wywiad dysplazji włókniasto-mięśniowej w innym obszarze naczyniowym lub rozwarstwienia tętnicy	Szmer naczyniowy w śródbrzuchu	Szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu RAA) Hipokaliemia	Badanie USG nerek: różnica długości nerek > 1,5 cm, jednostronnie mała nerką	Angio-CT Angio-MR Badanie USG doppler tętnic nerkowych (w ośrodkach z doświadczeniem)	Angio-CT Angio-MR Arteriografia



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

Przyczyna nadciśnienia tętniczego	Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, podmiotowym, badaniach podstawowych i dodatkowych wskazujące na wtórną przyczynę nadciśnienia tętniczego				Diagnostyka	
	Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe	Badania podstawowe	Badania dodatkowe	Badanie pierwszego wyboru (przesiewowe)	Badania potwierdzające rozpoznanie
Guz wydzielający katecholaminy	Napadowe zwyżki CT Bóle głowy Wzmogona potliwość Kołatanie serca i błądź skóry Guz chromocłonny w wywiadach rodzinnych	Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłókniakowatości (plamy kawowe, nerwiakowłókniaki)	Hiperglikemia	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	Oznaczenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu	CT lub MR jamy brzusznej i miednicy Scyntygrafia z MIBG znakowaną jodem-123 Przesiewowe badania genetyczne w kierunku patologicznych mutacji
Zespół Cushinga	Szybki przyrost masy ciała Poliuria Polidipsja Zaburzenia nastroju	Typowa budowa ciała (otyłość centralna, twarz księżycowata, bawoli kark) Czerwone rozstępy skórne Hirsutyzm Łatwe siniaczenie	Hiperglikemia	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu	Dobowe wydalenie wolnego kortyzolu z moczem Test hamowania 1 mg deksametazonu	Testy hamowania deksametazonem
Koarktaacja aorty	Chromanie przestankowe Bóle głowy Utraty przytomności Krwawienia z nosa	Słyszalne szmery w okolicy przedsercowej lub w okolicy międzyopłatkowej Zmniejszenie i osłabienie tętna na tętnicach udowych oraz obniżenie CT w tętnicy udowej w porównaniu z jednoczesnym pomiarem CT na kończynie górnej Różnica CT między lewą a prawą kończyną górną	W RTG klatki piersiowej obraz „3” Nadżerki na dolnych kręgowych żeber	Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym	Badanie echokardiograficzne	Angio-CT Angio-MR
Guz wydzielający reninę	Ciężkie/oporne nadciśnienie tętnicze Wzmogone pragnienie Wielomocz	Zaburzenia rytmu serca (w przypadku ciężkiej hipokalemii)	Hipokalemia	Przypadkowe wykrycie zmiany w nerce	Ocena stężenia reniny lub aktywności reninowej osocza oraz stężenia aldosteronu	CT lub MR nerek

*szczegóły w tekście; ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego; angio-CT — angiografia za pomocą tomografii komputerowej; angio-MR — angiografia za pomocą rezonansu magnetycznego; CT — (computed tomography) — tomografia komputerowa; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HBPM (home blood pressure monitoring) — domowe pomiary ciśnienia tętniczego; RAA — układ renina-angiotensyna-aldosteron; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny

OBS wymieniany jest jako istotna i odwracalna przyczyna wtórnego NT.

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

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

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

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

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

W ABPM u chorych z OBS można stwierdzić zmniejszone obniżenie CT w nocy, a nawet brak spadku i wzrost CT w nocy. Na OBS mogą też wskazywać podwyższone wartości CT w godzinach porannych w domowych pomiarach CT. W badaniu holterowskim EKG u chorych z OBS można

odnotować naprzemienne okresy brady- i tachykardii. W badaniu echokardiograficznym u chorych z OBS stwierdza się przerost mięśnia lewej komory (zwłaszcza koncentryczny), powiększenie lewego przedsionka, zaburzenia funkcji rozkurczowej i inne zmiany.

8.2.3. Diagnostyka w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego

Należy rozważyć diagnostykę w kierunku OBS u chorych na NT:

- z objawami mogącymi wskazywać na OBS;
- z opornym NT;
- z otyłością brzuszną i zaburzeniami metabolicznymi (zwłaszcza z cukrzycą);
- współistniejącym z chorobą wieńcową;
- po przebytym udarze mózgu/TIA;
- z brakiem spadku CT w okresie snu;
- z zaburzeniami rytmu i/lub przewodzenia w okresie nocy.

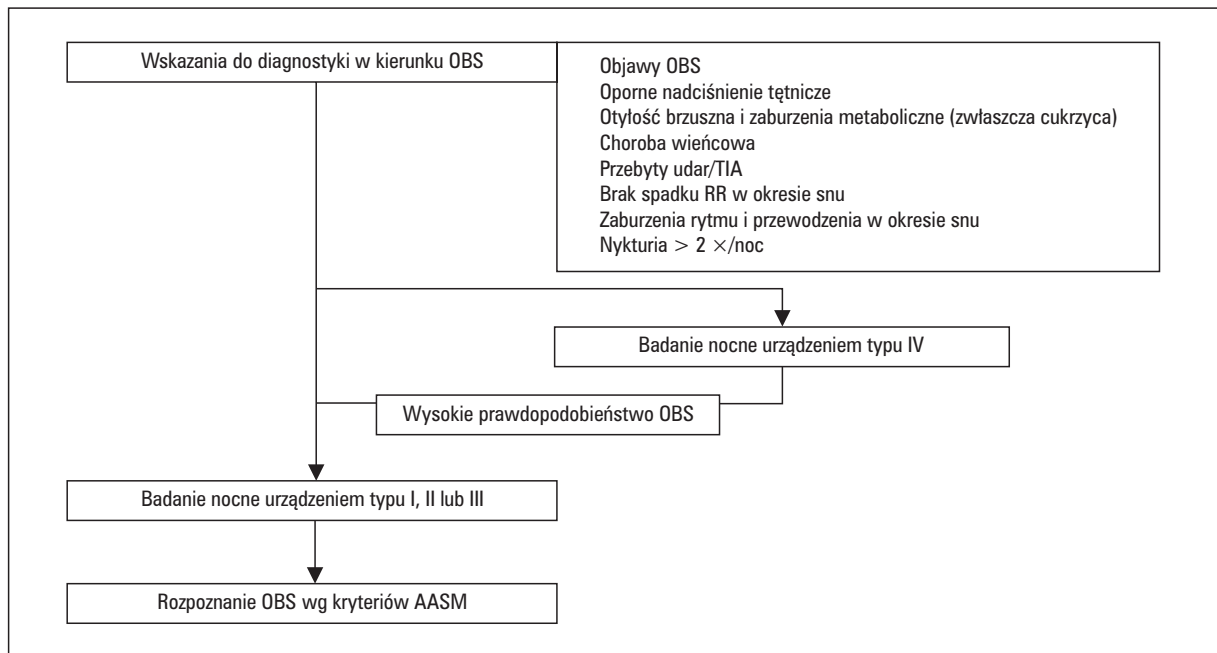
Dostępne kwestionariusze, jak na przykład Skala Senności Epworth, Kwestionariusz Berliński, nie mają wystarczającej swoistości, by na ich podstawie można było wykluczyć OBS. Mogą jednak pomóc wyodrębnić chorych, u których ryzyko występowania OBS jest wyższe. Kwestionariusze te powinny wchodzić w skład podstawowej oceny chorego na NT.

W diagnostyce OBS stosuje się 4 typy urządzeń diagnostycznych. Są to:

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

Zastosowanie poszczególnych urządzeń i schemat postępowania w przypadku podejrzenia OBS przedstawiono na rycinie 9.

¹Kryteria według *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* — zmodyfikowane. W oryginalnym dokumencie podstawą rozpoznania choroby jest wielkość wskaźnika zaburzeń oddechowych (RDI, *respiratory disturbance index*), łączącego oprócz bezdechów i oddechów spływanych dodatkowo ocenę epizodów przebudzeń spowodowanych wysiłkiem oddechowym (RERA, *respiratory effort related arousals*). Jednak wielu autorów publikacji, zwłaszcza dotyczących występowania OBS u chorych na nadciśnienie tętnicze, używa wskaźnika AHI w celu rozpoznania i oceny zaawansowania OBS. Najczęściej różnica pomiędzy RDI i AHI nie jest istotna klinicznie, poza tym wiarygodna ocena epizodów RERA jest możliwa w przypadku pomiaru ciśnienia przełykowego w czasie snu (pomiar ten nie jest standardowym odprowadzeniem każdej polisomnografii). Jeśli nie można ocenić epizodów RERA, AHI = RDI.



Rycina 9. Algorytm diagnostyczny obturacyjnego bezdechu sennego (OBS). AASM — *American Academy of Sleep Medicine*; CT — ciśnienie tętnicze; TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowe niedokrwienie mózgu

8.2.4. Kryteria rozpoznania¹

Do rozpoznania OBS wymagane jest spełnienie kryteriów A, B i D lub C i D:

- A. Przynajmniej jedno z poniższych 3 kryteriów zostało spełnione:
- zasypianie wbrew własnej woli, nadmierna senność dzienna, nieefektywny sen, zmęczenie lub bezsenność;
 - przebudzenia z uczuciem zatrzymania oddechu, duszności lub dławienia;
 - nawykowe chrapanie podczas snu, bezdechy stwierdzone przez partnera pacjenta.
- B. W badaniu polisomnograficznym:
- odnotowano co najmniej 5 epizodów oddechowych na godzinę snu [wskaźnik bezdechów i oddechów spanych (AHI) ≥ 5];
 - podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.
- C. W badaniu polisomnograficznym:
- wykazano co najmniej 15 epizodów na godzinę snu (AHI ≥ 15);
 - podczas powyższych epizodów stwierdzono pracę mięśni oddechowych.
- D. Powyższe objawy nie są związane z innymi zaburzeniami snu, chorobami (w tym neurologicznymi) lub stosowaniem leków i innych substancji. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby:
- postać łagodna (AHI ≥ 5 i ≤ 15);
 - postać umiarkowana (AHI > 15 i ≤ 30);
 - postać ciężka (AHI > 30).

8.2.5. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego

W leczeniu OBS stosuje się następujące metody leczenia:

- redukcja masy ciała (u wszystkich chorych; należy rozważyć procedury bariatryczne, które są wysoce skuteczne w terapii OBS);
- unikanie spania w pozycji na plecach (pacjenci z potwierdzonym bezdechem pozycyjnym) lub spanie w pozycji półsiedzącej (u chorych z łagodnym lub umiarkowanym OBS bez znacznej otyłości);
- unikanie spożywania alkoholu (u wszystkich chorych);
- zaprzestanie palenia tytoniu (u wszystkich chorych);
- unikanie używania leków nasennych i narkotycznych leków przeciwbólowych (u wszystkich chorych);
- aparaty wysuwające żuchwę (asocjalne chrapanie i łagodna postać OBS nieustępujące po zastosowaniu leczenia behawioralnego);
- leczenie za pomocą stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) [wszyscy chorzy z AHI > 30 , chorzy z AHI > 15 oraz obecnością nasilonej senności w czasie dnia (> 10 pkt w skali senności Epworth) lub obecnością powikłań sercowo-naczyniowych]; w szczególnych przypadkach rozważyć u pacjentów z AHI 5–15;
- leczenie chirurgiczne z zakresu korekcji drożności górnych dróg oddechowych (wskazania ustalane

indywidualnie, zwłaszcza u pacjentów nieotyłych).

Wyniki badań wskazują, że regularne i odpowiednie długie stosowanie CPAP w nocy może wiązać się z obniżeniem CT, zwłaszcza u chorych z opornym NT, a także z korzystnym wpływem na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

8.2.6. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym

Istnieje ograniczona liczba danych z badań klinicznych pozwalająca na sformułowanie zaleceń odnośnie leczenia hipotensyjnego u chorych z OBS. Pewne dowody z badań mogą wskazywać na korzyści ze stosowania diuretyków, zwłaszcza antagonistów aldosteronu, wyrażające się nie tylko poprawą kontroli CT, ale również zmniejszeniem nasilenia OBS. Próby te jednak obejmowały małe liczebnie grupy chorych, konieczne jest więc przeprowadzenie kolejnych badań. Dalsze badania są również niezbędne w celu określenia potencjalnych korzyści ze stosowania denervacji nerek w tej grupie chorych.

8.2.7. Opieka nad chorym z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z obturacyjnym bezdechem sennym

Podczas każdej wizyty związanej z terapią NT należy ocenić:

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

8.3. Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej

8.3.1. Definicja

Nadciśnienie tętnicze wywołane zwężeniem tętnicy nerkowej (ZTN), określane także mianem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, jest postacią wtórnego NT spowodowanego nadmiernym wytwarzaniem reniny przez niedokrwioną nerkę. Znamienne zwężenie

tętnicy nerkowej nie tylko powoduje nadciśnienie, ale upośledza również czynność wydalniczą, endokrynną oraz homeostatyczną nerek i jest przyczyną nefropatii niedokrwiennej. U części chorych ZTN jest przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego. Zwężenie tętnicy nerkowej najczęściej rozwija się w przebiegu miażdżycy. Drugą pod względem częstości przyczyną ZTN jest dysplazja włóknistomięśniowa, którą omówiono w osobnym podrozdziale.

8.3.2. Obraz kliniczny miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

Diagnostykę w kierunku miażdżycowego ZTN należy rozważyć zwłaszcza u chorych:

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

Miażdżycowe ZTN należy także podejrzewać u chorych na NT z miażdżycą w innych łóżyskach naczyniowych. Częstość występowania miażdżycowego ZTN koreluje z nasileniem miażdżycy w innych łóżyskach naczyniowych.

Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach podstawowych mogące wskazywać na miażdżycowe ZTN podsumowano w tabeli XXXVII.

8.3.3. Badania przesiewowe i potwierdzające rozpoznanie miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

8.3.3.1. Badanie USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu

Badanie USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu jest zalecane jako podstawowe nieinwazyjne badanie diagnostyczne u chorych z podejrzeniem ZTN. Pozwala na ocenę tętnic zewnątrznerkowych oraz wewnątrznerkowych oraz

lokalizację zwężenia. Z kolei ocena wskaźnika oporności (RI, *resistive index*) może być pomocna w ocenie istotności zwężenia (różnica pomiędzy stronami $\geq 0,05$) lub w przewidywaniu efektu zabiegu.

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

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

8.3.3.2. Angiografia za pomocą tomografii komputerowej

Angiografia za pomocą tomografii komputerowej jest badaniem zalecanym w celu potwierdzenia rozpoznania ZTN (u chorych z $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Prawidłowy wynik angio-CT pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w głównym pniu tętnicy nerkowej.

8.3.3.3. Angiografia za pomocą rezonansu magnetycznego

Angiografia za pomocą rezonansu magnetycznego jest badaniem zalecanym w celu potwierdzenia rozpoznania ZTN (klasa I/poziomB). Najwyższą skuteczność osiąga się przy zastosowaniu trójwymiarowej sekwencji echa gradientowego (3D GRE), wykonywanej po dożylnym podaniu środka cieniującego. Badanie angio-MR wzmocnione środkiem cieniującym pozwala na wykluczenie istotnego hemodynamicznie zwężenia w pniu tętnicy nerkowej. Paramagnetyczne środki cieniujące w dawkach, w jakich są one podawane do badań MR, nie są nefrotoksyczne. Należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia nerko-pochodnego zwłóknienia u chorych z upośledzoną czynnością nerek. U chorych z GFR poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, w tym leczonych dializami i chorych z ostrą niewydolnością nerek, przeciwwskazane jest stosowanie: gadodiamidu, gadopentetatu dimegluminy i gadowersetamidu. U chorych z GFR 30–60 ml/min/1,73 m^2 powyższe środki kontrastujące można stosować z zachowaniem odstępu co najmniej 7 dni

między kolejnymi badaniami. Pozostałe, niewymienione powyżej, paramagnetyczne środki cieniujące u chorych z GFR poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ można stosować z zachowaniem odstępu co najmniej 7 dni między kolejnymi badaniami. U chorych z GFR 30–60 ml/min/1,73 m^2 pozostałe, niewymienione powyżej paramagnetyczne środki cieniujące można stosować bez tych ograniczeń.

8.3.3.4. Arteriografia tętnic nerkowych

Arteriografię tętnic nerkowych wykonuje się w celu uwidocznienia tętnicy nerkowej i jej rozgałęzień. Badanie polega na wprowadzeniu do aorty na wysokości tętnic nerkowych cewnika typu Pigtail i podaniu jodowego środka cieniującego. Badanie to pozwala na bardzo dobre uwidocznienie głównych i ewentualnie dodatkowych tętnic nerkowych, zwłaszcza ich miejsc odejścia od aorty. Wskazane jest również wykonanie selektywnej angiografii tętnic nerkowych za pomocą cewników o odpowiednio dobranych krzywiznach końcówek. Arteriografię tętnic nerkowych można rozważyć w celu potwierdzenia ZTN u chorych z klinicznym podejrzeniem ZTN, w przypadku gdy wyniki badań obrazowych są niejednoznaczne.

8.3.4. Leczenie miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

Dotychczas w żadnym randomizowanym badaniu nie udowodniono istotnego wpływu leczenia interwencyjnego na przebieg NT, funkcję nerek i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Decyzja o implantacji stentu do zwężonej procesem miażdżycowym tętnicy nerkowej jest wypadkową wielu dodatkowych czynników klinicznych i wskaźników laboratoryjnych, między innymi takich jak: stopień kontroli NT, obecność i/lub progresja niewydolności nerek, występowanie tak zwanego zespołu Pickeringa (napadowe obrzęki płuc o niewyjaśnionej przyczynie). Decyzja o wykonaniu zabiegu i przeprowadzenie rewaskularyzacji powinny pozostawać w kompetencjach ośrodków mających odpowiednie doświadczenie.

Wytyczne ESC z 2017 roku nie zalecają rutynowego wykonywania rewaskularyzacji miażdżycowego ZTN. Wskazano w nich, że zastosowanie angioplastyki balonowej z implantacją stentu lub bez niego można rozważyć jedynie u chorych z miażdżycowym ZTN i nawracającą, zastoinową niewydolnością serca o nieustalonej etiologii lub z nagłym obrzękiem płuc, a także u chorych z obustronnym ZTN i ostrą oligo-/anuryczną niewydolnością nerek bez atrofii nerki.

U chorych z jednostronnym ZTN w leczeniu NT skuteczne są ACE-I i antagoniści receptora angiotensynowego, leki te mogą również spowalniać postęp

choroby nerek. Nawet w przypadku jednostronnego ZTN należy jednak pamiętać o zachowaniu ostrożności i monitorowaniu parametrów wydolności nerek. Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego są lekami przeciwwskazanymi w przypadku obustronnego ZTN i ZTN jedynej nerki. Trudno zgodzić się jednak z zapisem w wytycznych ESC z 2017 roku, że pod warunkiem dobrej tolerancji (braku niekorzystnego wpływu na funkcję nerek) leki te mogą być stosowane również w tej grupie chorych pod warunkiem ścisłego monitorowania.

U chorych z ZTN w osiągnięciu docelowych wartości CT skuteczne są również diuretyki, antagoniści wapnia i leki β -adrenolityczne (istnieją doniesienia wskazujące na niekorzystny wpływ wyrażający się obniżeniem GFR u chorych z obustronnym ZTN).

Wszyscy pacjenci z ZTN o etiologii miażdżycowej powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, odnosi się to leczenia przeciwpłytkowego i leczenia hipolipemizującego.

8.4. Zwężenie tętnicy nerkowej o etiologii dysplazji włóknisto-mięśniowej

Niniejszą część wytycznych przygotowano na podstawie najnowszych rekomendacji *I międzynarodowego konsensusu diagnostyki i leczenia dysplazji włóknisto-mięśniowej* opublikowanych na łamach czasopism „Journal of Hypertension” oraz „Vascular Medicine” na początku 2019 roku.

8.4.1. Definicja dysplazji włóknisto-mięśniowej

Dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD, *fibromuscular dysplasia*) jest idiopatyczną, odcinkową, nie-miażdżycową i niezapalną chorobą ściany naczyniowej, prowadzącą do zwężeń tętnic małego i średniego kalibru. Obok miażdżycy FMD stanowi drugą najczęstszą przyczynę ZTN i jest odpowiedzialna za jego rozwój u około 10% chorych. Rozpoznanie i potwierdzenie FMD wymaga między innymi wykluczenia:

- skurczu tętnicy nerkowej lub obecności artefaktów w czasie badania CT;
- etiologii miażdżycy;
- podłoża zapalnego;
- chorób tętnic o podłożu monogenowym (m.in. neurofibromatozy typu 1).

8.4.2. Obraz kliniczny

Dysplazja włóknisto-mięśniowa najczęściej dotyczy tętnic nerkowych i prowadzi do rozwoju NT. Drugim pod względem częstości umiejscowieniem FMD są tętnice dogłowe i wewnątrzczaszkowe. Dysplazja włóknisto-mięśniowa może jednak występować

w praktycznie wszystkich łóżyskach naczyniowych, częste jest też współwystępowanie FMD w kilku obszarach naczyniowych. Ściana tętnicy zajęta przez FMD jest podatna na rozwarstwienie, może dochodzić także do rozwoju tętniaków.

Rozwarstwienie tętnicy nerkowej może mieć groźne następstwa kliniczne, prowadząc do nagłego rozwoju ciężkiego NT, utraty czynności nerki i zawału nerki. Do rozwarstwienia u chorych z FMD może dojść również w obrębie innych tętnic, w tym dogłowych (może to prowadzić do udaru mózgu lub TIA) i wieńcowych (następstwem może być ostry zespół wieńcowy).

Na podstawie obrazu radiologicznego zmiany w ścianie tętnicy charakterystyczne dla FMD dzieli się na jednoogniskowe (*unifocal*) oraz wieloogniskowe (*multifocal*).

Dla ustalenia rozpoznania FMD konieczne jest wykazanie w ścianie tętnicy obecności przynajmniej jednej zmiany o charakterze jedno- lub wieloogniskowym.

Jeśli u chorego występują zmiany o typie jedno- lub wieloogniskowym FMD w jednym obszarze naczyniowym, stwierdzenie obecności tętniaka, rozwarstwienia lub krętości w obrębie innej tętnicy przemawia za wielonaczyniowym charakterem zmian. Natomiast obecność wyłącznie tętniaka, rozwarstwienia lub krętości tętnicy nie upoważnia do rozpoznania FMD.

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

- wiek poniżej 30 lat, zwłaszcza u kobiet;
- NT 3. stopnia ($\geq 180/110$ mm Hg), NT przyspieszone lub złośliwe;
- odporne NT (docelowe CT nieosiągnięte pomimo stosowania 3 leków hipotensyjnych w optymalnych dawkach z uwzględnieniem diuretyku); jednostronnie mała nerka bez wcześniejszego wywiadu uropatii;
- szmer w obrębie jamy brzusznej bez jawnych cech obecności miażdżycy lub czynników ryzyka jej rozwoju;
- obecność FMD w przynajmniej jednym innym łóżysku naczyniowym.

Należy podkreślić, że obecnie nie są dostępne badania genetyczne specyficzne dla FMD, nie ma również uzasadnienia przeprowadzanie diagnostyki genetycznej u bezobjawowych krewnych chorych z FMD.

Oczekując w przyszłości dalszego rozwoju genetyki ukierunkowanej na FMD, obecnie u krewnych chorych z FMD należy przeprowadzić badanie kliniczne oraz badania obrazowe umożliwiające ocenę obszaru naczyniowego, na którego zajęcie mogą wskazywać zwłaszcza sugestywne objawy kliniczne.

Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach podstawowych mogące wskazywać na ZTN na podłożu FMD podsumowano w tabeli XXXVII.

8.4.3. Diagnostyka zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu dysplazji włóknisto-mięśniowej — badania przesiewowe i potwierdzające rozpoznanie

U każdej kobiety z NT w wieku rozrodczym, zwłaszcza planującej ciążę, należy wykonać badanie USG nerek z dopplerowską oceną przepływów w tętnicach nerkowych jako badanie przesiewowe w kierunku obecności zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD.

Badanie doppler duplex w ocenie tętnic nerkowych wykorzystuje się jako metodę przesiewową u kobiet w wieku rozrodczym (zwłaszcza planujących ciążę), a u chorych z podejrzeniem zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD (wskazania przedstawione wyżej) pozostaje metodą pierwszego wyboru jedynie w ośrodkach referencyjnych, mających wysokie doświadczenie w wykonywaniu diagnostyki układu naczyniowego z zastosowaniem tej techniki.

U pacjentów z podejrzeniem FMD w obrębie tętnic nerkowych metodą z wyboru pozostaje angio-CT — w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania metodą alternatywną jest angio-MR.

Przeprowadzenie badań obrazowych w kierunku wykrycia FMD w obrębie tętnic nerkowych, dogłównych i wewnątrzczaszkowych należy rozważyć w przypadku występowania objawów typowych dla FMD.

Dotętniczą arteriografię subtrakcyjną tętnic nerkowych zaleca się u chorych z FMD potwierdzonym w angio-CT lub angio-MR, jeżeli rewaskularyzacja jest klinicznie uzasadniona. Badanie można rozważyć także u chorych z wysokiego stopnia podejrzeniem zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD, u których rozpoznanie jest niepewne po wykonaniu badań nieinwazyjnych.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje wybór metody do obrazowania zmian u chorych z podejrzeniem FMD w obrębie tętnic dogłównych i wewnątrzczaszkowych — obecnie nie ma dowodów wskazujących jednoznacznie na wybór i przewagę jednej metody. W większości ośrodków zajmujących się diagnostyką FMD metodą pierwszego wyboru pozostaje angio-CT lub angio-MR.

W ośrodkach z dużym doświadczeniem metodę duplex doppler można zastosować do wstępnej diagnostyki FMD w tętnicach szyjnych — nie umożliwi ona jednak adekwatnej oceny dystalnych odcinków tętnic szyjnych wewnętrznych, tętnic kręgowych oraz tętnic wewnątrzczaszkowych.

U chorych z FMD, niezależnie od wykazanej obecności i lokalizacji FMD w różnych obszarach naczyniowych, należy przeprowadzić ocenę — przynajmniej raz — w kierunku obecności wewnątrzczaszkowych tętniaków przy użyciu angio-CT lub angio-MR.

Zaleca się również, by — niezależnie od wyjściowo stwierdzonej FMD o różnej lokalizacji w układzie naczyniowym — u pacjentów z FMD przeprowadzić, przynajmniej raz, diagnostykę obrazową układu naczyniowego, poczynając od mózgu do miednicy, w celu wykrycia FMD w innych obszarach układu tętniczego, jak również skrining w celu wykrycia bezobjawowych tętniaków lub rozwarstwień.

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

U chorych z FMD, przy braku przeciwwskazań, rozsądne jest stosowanie leczenia przeciwpłytkowego (kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek 75–100 mg) w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowym i zakrzepowo-zatorowym.

Angioplastyka tętnicy nerkowej jest metodą leczenia z wyboru istotnego ZTN na podłożu FMD (zdefiniowanego jako przezwężeniowy gradient ciśnienia $< 0,9$). Wszczepianie stentu jest niezalecane z wyjątkiem okołozabiegowego rozwarstwienia, pierwotnego rozwarstwienia tętnicy nerkowej lub jako element interwencyjnego leczenia tętniaka tętnicy nerkowej.

Leczenie chirurgiczne istotnego zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD należy rozważyć u chorych:

- u których zwężenie powiązane jest ze złożonym tętniakiem;
- nawrotem zwężenia po dwóch nieskutecznych angioplastykach;
- ze zmianą obejmującą podział tętnicy nerkowej i jej gałęzie.

U chorych na NT z ZTN na podłożu FMD, u których rewaskularyzacja nie jest wskazana, należy zalecić obserwację:

- chorzy z FMD powinni raz do roku odbywać wizytę w warunkach ambulatoryjnych;
- długoterminowa obserwacja chorych z FMD powinna obejmować ocenę kliniczną, ocenę funkcji nerek (u pacjentów z FMD w obrębie tętnic nerkowych) oraz badania obrazowe (nie ma wystarczających danych wskazujących na określony algorytm wykonywania badań obrazowych w długoterminowej obserwacji chorych z FMD);
- wydaje się rozsądne stwierdzenie, że zakres diagnostyki obrazowej — dostosowany do możliwości ośrodka — powinien być ustalany indywidualnie na podstawie stopnia zaawansowania FMD,

konieczności monitorowania progresji powikłań FMD (tętniak lub rozwarstwienie) lub przebytego zabiegu rewaskularyzacji;

- u pacjentów, którzy przebyli samoistne rozwarstwienie tętnicy wieńcowej (SCAD, *spontaneous coronary artery dissection*), przynajmniej raz należy przeprowadzić diagnostykę obrazową całego układu tętniczego od mózgu do miednicy przy zastosowaniu angio-CT lub angio-MR w celu oceny obecności FMD i jej powikłań w krążeniu pozawieńcowym.

8.5. Pierwotny hiperaldosteronizm

8.5.1. Definicja i częstość występowania

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

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

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

Częstość występowania PHA u pacjentów z NT zależy od wartości CT. W ogólnej populacji chorych na NT PHA występuje u nie więcej niż 7% chorych (w zależności od definicji PHA). U chorych na odporne NT częstość występowania PHA szacuje się na 6–23%.

8.5.2. Obraz kliniczny

W grupie pacjentów z PHA, w porównaniu z chorymi z pierwotnym NT, stwierdzono częstsze występowanie powikłań narządowych NT, takich jak: przerost lewej komory, większa grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych, zmniejszona podatność tętnic i mikroalbuminuria.

Podkreśla się niekorzystny wpływ nadmiaru aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, powodujący w głównej mierze uszkodzenie mięśnia sercowego, naczyń krwionośnych i nerek. Przerost oraz włóknienie mięśnia sercowego prowadzą do upośledzenia jego funkcji rozkurczowej, co w konsekwencji może powo-

dować objawową niewydolność serca, stanowi również podłoże arytmii (m.in. prowokowanego przez współistniejącą hipokaliemię migotania przedsionków).

U chorych z PHA ryzyko sercowo-naczyniowe jest znacząco podwyższone. W wielu badaniach wykazano znacznie zwiększone ryzyko choroby wieńcowej i zawału serca, niewydolności serca, migotania przedsionków oraz udaru mózgu wśród tych pacjentów w porównaniu z odpowiednio dobranymi chorymi z pierwotnym NT.

Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach podstawowych mogące wskazywać na PHA podsumowano w tabeli XXXVII.

Według zaleceń *Endocrine Society* diagnostykę w kierunku PHA należy rozważyć u pacjentów:

- z wartościami CT przekraczającymi 150/100 mm Hg w każdym z 3 pomiarów wykonanych w ciągu oddzielnych wizyt (zdaniem ekspertów PTNT2019 należy przyjąć, że diagnostykę w kierunku PHA należy rozważyć u pacjentów z NT 2. i 3. stopnia);
- z NT opornym na leczenie;
- z hipokaliemią spontaniczną lub indukowaną lekami moczopędnymi;
- z NT i przypadkowo wykrytym guzem nadnercza;
- z NT i OBS;
- z NT i rozpoznaniem nadciśnienia w młodym wieku w wywiadzie rodzinnym lub wystąpieniem incydentów mózgowo-naczyniowych w młodym wieku (< 40. rz.) w wywiadzie rodzinnym;
- wszystkich z NT będących krewnymi 1. stopnia pacjentów z rozpoznaniem PHA.

Dodatkowo diagnostykę w kierunku PHA należy rozważyć w przypadku nasilenia powikłań narządowych nieadekwatnego do stopnia NT.

8.5.3. Badania przesiewowe w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

Podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku PHA jest ocena wskaźnika aldosteronoreninowego (ARR, *renin-to-aldosterone ratio*). Przy wykonywaniu i ocenie ARR trzeba pamiętać, że:

- u chorych z hipokaliemią należy wyrównać stężenie potasu, stosując odpowiednią suplementację; należy również kontrolować spożycie sodu w diecie (dieta normosodowa);
- należy zmodyfikować stosowane leczenie hipotensyjne:
 - leki istotnie wpływające na ARR trzeba odstawić 4 tygodnie przed badaniem: spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i pętlowe, — jeżeli wynik ARR jest niediagnostyczny i jeżeli NT może być

- kontrolowane za pomocą leków niewpływających na ARR (patrz poniżej), na 2 tygodnie przed badaniem należy odstawić: β -adrenolityki, ośrodkowych α_2 -agonistów (klonidyna, metyldopa), niesteroidowe leki przeciwzapalne (wyniki ARR fałszywie dodatnie), ACE-I, antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory reniny, dhp antagonistów wapnia (wyniki ARR fałszywie ujemne),
- w celu kontroli nadciśnienia tętniczego powinno się stosować leki o najmniejszym wpływie na ARR: werapamil, hydralazyna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna; niektórzy autorzy nie zalecają jednak stosowania werapamilu ze względu na możliwość wpływu na wyniki uzyskane u pacjentów z gruczolakiem z mutacją somatyczną *KCNJ5*,
 - niekiedy jednak, ze względu na wysokie wartości CT i choroby współistniejące, odpowiednia modyfikacja terapii hipotensyjnej nie jest możliwa i może być nawet związana z wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego — w takich przypadkach podczas interpretacji wyników należy uwzględnić stosowane leczenie hipotensyjne;
 - próbkę krwi w celu oceny ARR należy pobierać u pacjenta w pozycji siedzącej, w godzinach 9.00–10.00 rano; chory przed pobraniem powinien spędzić 2–4 godziny w pozycji pionowej (siedzenie, stanie, chodzenie); przy pobieraniu krwi należy przestrzegać zasad odpowiedniego zabezpieczenia materiału uzgodnionych z laboratorium;
 - z uwagi na fakt, że interpretacja ARR opiera się na wartościach przyjętych za nieprawidłowe na podstawie badań, a nie na wartościach referencyjnych zestawów używanych w laboratoriach, ARR powinno się oznaczać w laboratoriach, w których metody oznaczeń stężenia aldosteronu, aktywności reninowej osocza lub stężenia reniny zostały porównane z laboratoriami posiadającymi doświadczenie w diagnostyce PHA;
 - za wartość ARR wskazującą na możliwość występowania PHA najczęściej uznaje się:
 - powyżej 30 (stężenie aldosteronu w ng/dl i aktywność reninowa osocza w ng/ml/h),
 - powyżej 750 (stężenie aldosteronu w pmol/l i aktywność reninowa osocza w ng/ml/h),
 - aby uznać podwyższony ARR za wskazujący na możliwość PHA stężenie aldosteronu w osoczu musi być co najmniej umiarkowanie zwiększone [np. >15 ng/dl (150 pg/ml) (416 pmol/l)],
 - duży wpływ na ARR ma także dolna granica oznaczania aktywności reninowej osocza, której wartość może różnić się przy użyciu różnych zestawów i laboratoriów (wartość aktywności reni-

nowej osocza uwzględniana przy wyliczaniu ARR nie powinna być niższa od 0,2 ng/ml/min);

- w ostatnich latach wprowadzono komercyjne testy umożliwiające oznaczenie stężenia reniny w osoczu, współczynnik konwersji ARR dla stężenia reniny powinien być opracowany osobno dla każdego testu;
- należy uwzględnić inne czynniki mogące wpłynąć na interpretację wyniku ARR: wiek (tzw. nadciśnienie niskoreninowe u chorych w podeszłym wieku), stężenie kreatyniny, choroby towarzyszące, trudności podczas pobierania próbek, stosowanie preparatów hormonalnych [np. preparaty zawierające estrogen (wyniki ARR fałszywie dodatnie)].

8.5.4. Badania potwierdzające rozpoznanie

Potwierdzenie rozpoznania PHA stanowi brak wpływu czynników zmniejszających stężenie aldosteronu w osoczu lub jego dobowe wydalenie z moczem. W praktyce najczęściej stosuje się test z kaptoprilem lub test dożylnego obciążenia 2 litrami 0,9-procentowego roztworu NaCl.

8.5.5. Różnicowanie postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu

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

Tomografia komputerowa jest obecnie podstawową metodą w obrazowaniu zmian w nadnerczach. Jej czułość w wykrywaniu guzów nadnerczy przekracza 90%. Badanie to umożliwia ocenę charakterystyki morfologicznej wykrytych guzów nadnerczy.

Metodą z wyboru w różnicowaniu postaci PHA jest cewnikowanie żył nadnerczowych. Jest ono wskazane u wszystkich chorych z PHA, u których rozważa się możliwość adrenalectomii. Do sytuacji, kiedy podczas kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego można oprzeć się jedynie na wynikach badań obrazowych, należą przypadki młodych chorych (< 35.–40. rż.), z typowym gruczolakiem opisanym w badaniach CT/MR i prawidłowym przeciwnym nadnerczem. Wiele ośrodków wykonuje jednak cewnikowanie żył nadnerczowych również u tych pacjentów.

8.5.6. Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu

W przypadku udokumentowanego jednostronnego PHA spowodowanego przez gruczolak produkujący aldosteron czy jednostronny przerost kory nadnerczy leczeniem z wyboru jest jednostronna laparoskopowa adrenalectomia, podczas gdy tera-

pia z zastosowaniem antagonistów aldosteronu jest wskazana u pacjentów z obustronną chorobą nadnerczy (idiopatyczny przerost kory nadnerczy lub obustronne gruczolaki). Hiperaldosteronizm wrażliwy na glikokortykosteroidy należy leczyć przy użyciu niskich dawek długodziałającego glikokortykosteroidu, np. deksametazonu.

U pacjentów z chorobą obu nadnerczy oraz u osób, u których z różnych przyczyn nie wykonano adrenalektomii w przypadku jednostronnego pierwotnego aldosteronizmu, wskazane jest stosowanie antagonistów aldosteronu. Wstępna dawka spironolaktonu powinna wynosić 12,5–25 mg raz dziennie. Najniższą skuteczną dawkę należy określić, zwiększając stopniowo dawkowanie do 100 mg dziennie lub więcej. W celu unikania stosowania dużych dawek spironolaktonu, mogących wywierać działania niepożądane, można dołączyć diuretyk tiazydowy, amilorid lub triamteren. Eplerenon to nowszy, selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego, charakteryzujący się mniejszym działaniem antyandrogenowym i agonistycznym na receptor progesteronowy, dlatego cechuje się niższym odsetkiem działań niepożądanych. Siłę działania eplerenonu w stosunku do spironolaktonu ocenia się na 60%. Z powodu krótszego czasu działania lek należy stosować częściej niż raz na dobę (rozpoczynając od 25 mg 2 × dziennie). Lek ten jest jednak niezarejestrowany na terenie Unii Europejskiej do leczenia PAH.

8.6. Guzy wydzielające katecholaminy

8.6.1. Definicja

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

8.6.2. Obraz kliniczny

Najczęściej zgłaszane objawy, zwykle występujące napadowo, to:

- napadowe zwwyżki CT (charakterystyczne duże wahania), które mogą trwać od kilku czy kilkunastu minut do kilku godzin;
- utrwalone NT;
- ból głowy;
- nadmierne pocenie się;
- kołatanie serca;

- błądność skóry;
- drżenie mięśniowe;
- uczucie niepokoju;
- hipotonia ortostatyczna;

W badaniach biochemicznych może być stwierdzone podwyższone stężenie glukozy. W ABPM może występować duża zmienność wartości CT oraz zmniejszone obniżenie CT w nocy, a nawet brak spadku i wzrost CT w nocy.

Do czynników mogących wywołać objawy kliniczne należą: wysiłek fizyczny, uciśnięcie brzucha, obfity posiłek, niektóre leki [efedryna, fenylefryna, kortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropin*), fenotiazyna, amfetamina, metoklopramid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki stosowane do znieczulenia], sytuacje stresowe, alkohol. Uwolnienie katecholamin przez guz może być wywołane również podaniem glikokortykosteroidów. Guz chromochłonny może też przebiegać bezobjawowo (również z prawidłowym CT).

8.6.3. Diagnostyka w kierunku guzów wydzielających katecholaminy

Wskazania do diagnostyki w kierunku PPGL obejmują:

- objawy sugerujące PPGL, szczególnie napadowe;
- objawy PPGL wywołane podaniem leków;
- przypadkowo wykryty guz nadnercza (z NT i bez niego);
- mutacja genu predysponującego do rozwoju PPGL lub cechy zespołów związanych z dziedzicznym PPGL;
- wcześniejszy PPGL w wywiadzie.

Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego czynnych hormonalnie PPGL jest stwierdzenie zwiększonego stężenia w surowicy lub wydalania z moczem metabolitów katecholamin, a następnie zlokalizowanie guza w badaniach obrazowych. O ostatecznym rozpoznaniu decyduje wynik badania histopatologicznego guza.

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

Badania anatomiczne u chorych z PPGL wykonuje się po wykazaniu nadmiernego stężenia katecholamin i/lub ich metabolitów w osoczu lub moczu. Badania lokalizacyjne w kierunku PPGL wykonuje się również u osób nosicieli mutacji predysponujących do rozwoju PPGL. W diagnostyce obrazowej PPGL przydatne są zwłaszcza CT i MR.

8.6.4. Leczenie guzów wydzielających katecholaminy

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

Metodą leczenia z wyboru jest operacyjne usunięcie PPGL wydzielającego katecholaminy.

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

8.6.5. Długoterminowa opieka nad chorymi z guzami wydzielającymi katecholaminy

Po chirurgicznym usunięciu PPGL konieczna jest wieloletnia obserwacja chorego, obejmująca kontrolę CT oraz stężenia metoksykatecholamin w osoczu lub ich wydalania z moczem. Pierwsze oznaczenie po operacji w celu wczesnego wykrycia ewentualnej wznowy guza lub pojawienia się hormonalnie czynnych przerzutów należy wykonać w zależności od obrazu klinicznego (predyspozycja genetyczna, wiel-

kość guza, guzy mnogie) po upływie 6–12 miesięcy, a następnie corocznie.

8.6.6. Badania genetyczne u chorych z guzami wydzielającymi katecholaminy

Częstość genetycznie uwarunkowanych postaci PPGL ocenia się obecnie na 30–40%. U wszystkich chorych z PPGL zaleca się wykonanie oznaczeń genetycznych w kierunku znanych mutacji związanych z rozwojem PPGL. Dzięki wprowadzeniu nowoczesnych metod oznaczeń genetycznych możliwa jest ocena kilkunastu genów związanych z rozwojem PPGL w trakcie jednego badania.

8.7. Inne rzadziej występujące wtórne postaci nadciśnienia tętniczego

Inne, rzadko występujące wtórne postaci NT, takie jak: guz aparatu przykłębuszkowego wydzielający reninę, koarktacja aorty, zespół Cushinga omówiono w tabeli XXXVII.

9. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży

Nadciśnienie tętnicze należy do głównych, potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest też istotnym problemem klinicznym medycyny wieku dorosłego, a u nastolatków stanowi jedno z najczęstszych schorzeń przewlekłych. Poza postacią pierwotną nadciśnienie tętnicze jest ważnym powikłaniem innych chorób przewlekłych, takich jak: cukrzyca typu 1 i typu 2, PChN, koarktacja aorty, wrodzony przerost nadnerczy i inne. Ponieważ cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży rasy kaukaskiej występuje stosunkowo rzadko, jako potencjalną grupę ryzyka NT należy traktować dzieci z nadwagą i otyłością, w tym szczególnie z nietolerancją węglowodanów i insulinoopornością. Istotne znaczenie ma także NT u dzieci i dorosłych urodzonych przedwcześnie, a szczególnie przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży oraz u dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną [zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *small for gestational age*).

Prezentowane zalecenia są rozbudowanymi i zaktualizowanymi zaleceniami pediatrycznymi PTNT z 2015 r. i przedstawionymi w rozszerzonej wersji jako *Rekomendacje Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”* (IP-CZD) w 2016 r. Obecne wydanie zaleceń pediatrycznych PTNT opracowano na podstawie opublikowanych wcześniej zaleceń 4. *Raportu Grupy Roboczej ds. Nadciśnienia Tętniczego*

(tzw. 4. *Raport*), zaleceń pediatrycznych ESH z 2009 r. i 2016 r., zaleceń ESC, AHA, opublikowanych w 2017 r. zaleceń *American Academy of Pediatrics* (AAP), przeglądu piśmiennictwa i opinii eksperckich. Zalecenia szczegółowe oparto również na aktualnych rekomendacjach odpowiednich grup roboczych towarzystw naukowych.

W porównaniu z zaleceniami pediatrycznymi PTNT z 2015 r. w obecnym wydaniu rozszerzono informacje epidemiologiczne w zakresie występowania i zapadalności na NT w wieku rozwojowym, rozbudowano lub zmodyfikowano podrozdziały dotyczące diagnostyki i oceny uszkodzenia narządowego, NT u dzieci z cukrzycą, z PChN oraz podrozdział omawiający trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Dodano również podrozdział opisujący zasady wczesnej diagnostyki NT w opiece powypisowej dzieci urodzonych przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży, ogłoszone w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego w 2018 r. Istotną nowością jest podanie aktualnej klasyfikacji NT przedstawionej wcześniej w zaleceniach ESH z 2016 r. i rekomendacjach IP-CZD z 2016 r.

W nowym podrozdziale przedyskutowano problemy z ustaleniem docelowych wartości CT. W rozdziale dotyczącym zasad pomiaru CT podano nowe zalecenia w zakresie sposobu dokonywania takich pomiarów u noworodków, niemowląt i małych dzieci. Piśmiennictwo zostało uaktualnione i rozszerzone.

9.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Z danych opartych na wynikach reprezentatywnych badań populacyjnych wynika, że NT dotyczy 3–5% dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. W badaniach OLAF i OLA przeprowadzonych na reprezentatywnej próbie populacyjnej podwyższone CT powyżej 95. centyla (cc) dla płci i wieku, oceniane jako średnia z drugiego i trzeciego pomiaru w trakcie jednej wizyty, stwierdzano u 6,9% dzieci w wieku 3 lat, 7,7% dzieci w wieku 6–10 lat i 6,2% młodzieży w wieku 10–20 lat.

W Polsce u młodzieży w wieku 14–18 lat występowanie NT, ocenianego u 18-latków zgodnie z definicją dla dorosłych, czyli jako wartości CT równe lub przekraczające 140/90 mm Hg, stwierdza się, podobnie jak u młodych dorosłych, u 10–13% osób. Od okresu pokwitania NT 3–4 razy częściej występuje u chłopców niż u dziewcząt. Taka zależność utrzymuje się do 5. dekad życia i związana jest z fizjologicznym wzrostem ciśnienia w okresie skoku pokwitaniowego u chłopców. W grupach ryzyka, takich jak otyłość, PChN, cukrzyca typu 1 i 2, odsetek osób z NT jest o wiele większy i wynosi od 5–25%

(cukrzyca typu 1) do 30–40% (cukrzyca typu 2). Grupą szczególnego ryzyka rozwoju NT jest wcześniactwo i mała masa urodzeniowa. Dane szacunkowe wskazują, że w 3. rz. NT rozpoznawano u 7,3% dzieci urodzonych przedwcześnie. Ryzyko rozwoju NT wzrasta wraz z młodszym wiekiem ciążowym i jest szczególnie duże u osób urodzonych przed 33. tygodniem ciąży.

Nadciśnienie tętnicze wtórne stanowi główną przyczynę NT u dzieci młodszych. Im więcej dzieci i młodzieży z otyłością, tym częściej diagnozuje się NT pierwotne, które stanowi 50% wszystkich przypadków NT w tej grupie wiekowej.

9.2. Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku nadciśnienia tętniczego

Zgodnie z zaleceniami ESH (2009 i 2016) i 4. *Raportu* CT powinno być mierzone u dzieci od 3. rz. co najmniej 1 raz w roku w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych oraz wizyt związanych z problemem zdrowotnym. U dzieci poniżej 3. rz. pomiar CT zalecany jest w wybranych przypadkach i dotyczy pacjentów z rozpoznanym problemem zdrowotnym (tab. XXXVIII). Zasadność prowadzenia wcześniejszego niż przed 24. mż. powszechnego badania przesiewowego w kierunku NT nie znajduje potwierdzenia w stanowiskach towarzystw naukowych i wynikach badań epidemiologicznych. Pomiar CT u dzieci młodszych obarczony jest bowiem dużym ryzykiem niepowodzenia ze względu na brak współpracy ze strony pacjenta: u dzieci w 1. rz. pomiar CT jest niemiarodajny w 41% przypadków, u dzieci w 3. rz. — w 20%, a w grupie wiekowej 3–6 lat nie udaje się poprawnie dokonać pomiaru u około 9% dzieci.

9.3. Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego

9.3.1. Definicje i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją NT u dzieci do jego rozpoznania wymagane jest stwierdzenie w trakcie 3 niezależnych pomiarów wartości CT równych lub przekraczających 95. cc dla wieku, płci i wzrostu. W piśmiennictwie stosowane jest również określenie *elevated blood pressure*, czyli „podwyższone ciśnienie tętnicze”, używane w odniesieniu do dzieci, u których stwierdzono jednorazowo wartości CT przekraczające 95. cc, co nie pozwala na rozpoznanie NT. Znaczenie określenia *elevated blood pressure* uległo zmianie, gdy w zaleceniach AAP z 2017 r. nazwę tę przyjęto do opisu wartości CT w zakresie uprzednio określanych jako stan przednadciśnieniowy.

Klasyfikacja NT u dzieci i młodzieży zależy od metody pomiaru. **Ze względu na rozbieżności w inter-**

Tabela XXXVIII. Wskazania do pomiaru ciśnienia tętniczego i zasady jego wykonywania

Pomiar CT powinien być wykonywany u każdego dziecka w wieku ≥ 3 r. co najmniej raz w roku i podczas rutynowego badania lekarskiego - Pomiar CT jest bardziej wiarygodny, jeśli dziecko nie jadło posiłków ponad 30 min przed badaniem, nie otrzymało leków mogących wpływać na wysokość CT oraz 5–10 min przed wykonaniem pomiaru spędziło w spokoju, w pozycji siedzącej z opartymi plecami - W trakcie pierwszej wizyty lekarskiej CT powinno zostać zmierzane na wszystkich kończynach. W 1. r. i do momentu osiągnięcia przez dziecko pionowej pozycji ciała wartości CT na kończynach dolnych są niższe w porównaniu z pomiarem na kończynach górnych. W 2. r. u dziecka stojącego/chodzącego wartości CT na kończynach dolnych stają się ok. 20 mm Hg wyższe, a w późniejszym wieku — o ok. 30–40 mm Hg wyższe - Kolejne pomiary należy wykonywać na prawym ramieniu, całkowicie odkrytym, odwiedzionym i opartym na wysokości serca - Mankiet powinien obejmować cały obwód ramienia i co najmniej 40% jego długości, część mankieta wypełniana powietrzem musi obejmować co najmniej 80% obwodu ramienia i całą stronę dłoniową. Pomiar dokonany zbyt wąskim mankiem może zawyżać odczyt nawet do 30%, a zbyt szerokim — może go zaniżać - U niemowląt pozycja ciała nie wpływa istotnie na CT. U tych dzieci w pomiarze wykonanym w czasie snu wartości SCT są o 5–7 mm Hg niższe - Ponieważ wartości uzyskane w trakcie pierwszego pomiaru są zwykle zawyżone, pomiar należy powtórzyć 2–3-krotnie w czasie jednego badania - Wartości > 90. cc ocenione metodą oscylometryczną wymagają weryfikacji metodą osłuchową - Jeżeli różnica w pomiarach z obu kończyn górnych wynosi ≥ 5 mm Hg, należy to odnotować w karcie pacjenta U dzieci młodszych (< 3 r.) pomiar CT wykonuje się w określonych sytuacjach, do których należą: - obciążony wywiad okołoporodowy: wcześniactwo, mała masa urodzeniowa, intensywna terapia w okresie okołoporodowym - wady wrodzone - nawracające zakażenia układu moczowego, choroba nerek i/lub układu moczowego - choroba nowotworowa - transplantacja narządów i przeszczep szpiku - stosowanie leków wpływających na wysokość CT - objawy i stany chorobowe związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego (neurofibromatoza, stwardnienie guzowate i inne), wzrost ciśnienia śródczaszkowego

CT — ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

pretacji wartości CT u nastolatków (patrz dalej), u młodzieży w wieku ≥ 16 r. zaleca się stosowanie klasyfikacji jak u dorosłych. Na podstawie pomiaru gabinetowego (osłuchowy lub automatyczny) wyróżnia się (tab. XXXIX):

- prawidłowe CT** — wartości ciśnienia poniżej 90. cc dla płci, wieku i wzrostu danego pacjenta; u młodzieży w wieku 16 lat i starszej za prawidłowe wartości uznaje się CT poniżej 130/85 mm Hg;
- wysokie prawidłowe CT (Europa)/podwyższone CT (*elevated blood pressure*) (Stany Zjednoczone)** — wartości SCT i/lub RCT pomiędzy 90. i 95. cc, a u młodzieży w wieku 16 lat i starszej — wartości CT w zakresie 130–139/85–89 mm Hg (uwaga: w klasyfikacji AAP podwyższone CT to wartości nieprzekraczające 129/80 mm Hg);
- nadciśnienie tętnicze** — średnie wartości SCT i/lub RCT ocenione na podstawie co najmniej 3 niezależnych pomiarów większe lub równe 95. cc dla płci, wieku i wzrostu dziecka; u młodzieży w wieku 16 lat i starszej wartości progowe rozpoznania NT są takie same jak u dorosłych, czyli CT wynoszące 140/90 mm Hg i więcej;
- nadciśnienie białego fartucha** — wartości CT w pomiarach wykonywanych przez personel medyczny przekraczają 95. cc lub u dzieci w wieku 16 lat starszych są równe lub wyższe niż

140/90 mm Hg, a w pomiarach wykonywanych w warunkach domowych lub w ABPM mieszczą się w granicach normy;

- nadciśnienie tętnicze 1. stopnia** — wartości ciśnienia w granicach 95.–99. cc + 5 mm Hg dla płci, wieku i wzrostu dziecka lub u dzieci w wieku 16 lat i starszych w granicach 140–159/90–99 mm Hg;
- nadciśnienie tętnicze 2. stopnia** — wartości ciśnienia wyższe niż 99. cc + 5 mm Hg dla płci, wieku i wzrostu dziecka lub u dzieci w wieku 16 lat i starszych w granicach 160–179/100–109 mm Hg; ponieważ u nastolatków w wieku 16 lat i starszych zalecane jest stosowanie klasyfikacji jak u dorosłych, dodatkowo wyodrębniono w tej grupie **nadciśnienie tętnicze 3. stopnia** — wartości ciśnienia większe lub równe 180/110 mm Hg;
- izolowane nadciśnienie skurczowe** — wartości SCT większe lub równe 95. cc, a RCT mniejsze niż 90 cc; u młodzieży w wieku 16 lat i starszej wartości SCT wynoszące 140 mm Hg i więcej oraz RCT mniejsze niż 90 mm Hg.

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

Tabela XXXIX. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży na podstawie pomiarów gabinetowych

	0.–16. rż.	≥ 16. rż.
Kategoria CT	Centyle SCT i/lub RCT	Wartości SCT i/lub RCT
Prawidłowe CT	< 90. cc	< 130/85 mm Hg
Wysokie prawidłowe CT/stan przednadciśnieniowy	≥ 90. i < 95. cc	130–139/85–89 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze	≥ 95. cc	≥ 140/90 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	95.–99. cc + 5 mm Hg	140–159/90–99 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	> 99. cc + 5 mm Hg	160–179/100–109 mm Hg
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia		≥ 180/110 mm Hg
Izolowane nadciśnienie skurczowe	SCT ≥ 95. cc i RCT < 90. cc	SCT ≥ 140 i RCT < 90 mm Hg

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

- **nadciśnienie tętnicze ciężkie** — wartości CT przekraczające o ponad 30 mm Hg wartości 99. cc dla płci, wieku i wzrostu dziecka;
- **nadciśnieniowe stany pilne (*hypertension urgency*)** — zagrażająca niewydolność narządowa w przebiegu NT, wymagająca szybkiej interwencji, zwykle z towarzyszącymi niespecyficznymi objawami, takimi jak bóle głowy, wymioty;
- **nadciśnieniowe stany nagłe (*hypertension emergency*)** — dokonane lub dokonujące się uszkodzenia narządowe w przebiegu NT, najczęściej z niewydolnością narządową, z objawami encefalopatii, ze zmianami naczyniowymi na dnie oka III i/lub IV stopnia według Keitha-Wagenera-Barkera;
- **nadciśnienie złośliwe (*malignant hypertension*)** — tę nazwę stosowano dla określenia nagłego wzrostu CT z obecnością zmian na dnie oka III i/lub IV stopnia, co w obecnie stosowanej klasyfikacji odpowiada nadciśnieniowemu stanowi nagłemu. Zgodnie z nomenklaturą proponowaną w zaleceniach pediatricznych ESH z 2016 r. jako nadciśnienie złośliwe określa się nagły wzrost

CT z towarzyszącym uszkodzeniem co najmniej trzech narządów lub z towarzyszącą mikroangiopatią. W praktyce dotyczy to NT w przebiegu ostrego rzutu zespołu hemolityczno-mocznikowego;

- **nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (*resistant hypertension*)** — NT nieulegające normalizacji w trakcie leczenia trzema lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem.

Klasyfikacja NT na podstawie ABPM pozwala dodatkowo na wydzielenie nadciśnienia maskowanego, definiowanego jako nieprawidłowe wartości CT w pomiarze ABPM i prawidłowe w pomiarze metodą tradycyjną (tab. XL). Ponieważ — podobnie jak w przypadku gabinetowych pomiarów ciśnienia tętniczego — u nastolatków wartości 95. cc ciśnienia w pomiarze ABPM mogą przekraczać wartości uznane za prawidłowe u dorosłych, zgodnie z zaleceniami ESH z 2016 r. rekomenduje się stosowanie u dzieci i młodzieży wartości progowych opartych na 95. cc, jeśli nie przekraczają one górnej granicy normy dla dorosłych. Jeśli wartości 95. cc przekraczają normę dla dorosłych,

Tabela XL. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego u dzieci oparta na pomiarze ABPM*

Klasyfikacja	Wartości ciśnienia w gabinecie lekarskim	Średnie wartości SCT i/lub RCT w ABPM	Ładunek SCT i/lub RCT
Prawidłowe CT	< 90. cc	< 95. cc	< 25%
Nadciśnienie białego fartucha	≥ 95. cc	< 95. cc	< 25%
Nadciśnienie maskowane	< 95. cc	≥ 95. cc	> 25%
Stan przednadciśnieniowy/wysokie prawidłowe CT	≥ 90. cc i/lub > 120/80 mm Hg	< 95. cc	25–50%
Ambulatoryjne nadciśnienie tętnicze	≥ 95. cc	≥ 95. cc	25–50%
Ciężkie ambulatoryjne nadciśnienie tętnicze	≥ 95. cc	≥ 95. cc	> 50%

*U pacjentów ≥ 16. rż. zalecane jest stosowanie punktów odcięcia dla dorosłych, czyli 130/80 mm Hg dla średniej z całej doby, 135/85 mm Hg dla okresu czuwania i 120/70 mm Hg dla pomiarów w nocy; ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) — 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego; CT — ciśnienie tętnicze; RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

zalecane jest stosowanie punktów odcięcia dla dorosłych, czyli 130/80 mm Hg dla średniej z całej doby, 135/85 mm Hg — dla okresu czuwania i 120/70 mm Hg — dla pomiarów w nocy.

9.3.2. Normy ciśnienia tętniczego

9.3.2.1. Normy dla pomiaru gabinetowego

Zaleca się stosowanie norm CT dla wieku, płci i wzrostu opracowanych dla odpowiedniej metody pomiaru (osłuchowy, oscylometryczny). Przy pomiarze osłuchowym najczęściej stosuje się normy dla dzieci w wieku 0–18 lat opracowane w populacji Stanów Zjednoczonych, Kanady, Meksyku i Wielkiej Brytanii i opublikowane w 4. Raporcie. Dla pomiaru oscylometrycznego (automatycznego) zaleca się stosowanie norm opracowanych w populacji polskiej dla dzieci w wieku 3–18 lat. Ponieważ w powszechnej praktyce pediatrycznej najczęściej wykonuje się pomiar automatyczny, normy te znalazły się w „nowej” Książeczce Zdrowia Dziecka (2016 r.).

9.3.2.2. Domowy pomiar ciśnienia tętniczego

U dzieci z rozpoznaniem NT zaleca się prowadzenie HBPM zwalidowanym aparatem oscylometrycznym (https://nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt). Rekomendowane jest stosowanie norm opracowanych dla dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat przez Stergiou i wsp. (tab. XLI). W przypadku dzieci młodszych nie opracowano norm CT dla pomiaru domowego. Za wiarygodną uznawana jest ocena na podstawie pomiarów wykonanych w trakcie minimum 3 dni, 2 razy dziennie, w równych odstępach czasu i przed podaniem leków hipotensyjnych. Zalecane jest wykonywanie 2–3 pomiarów w krótkich odstępach czasu i zapisywanie wartości ostatniego pomiaru. Optymalna jest ocena na podstawie pomiarów porannych i wieczornych wykonanych w okresie kolejnych 7 dni. Rzetelnie prowadzone domowe pomiary CT są uzna-

wane za wiarygodny wskaźnik efektywności leczenia hipotensyjnego.

9.3.2.3. Ambulatoryjny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiar ABPM zwalidowanym aparatem oscylometrycznym zaleca się u wszystkich dzieci w wieku powyżej 5 lat, u których rozpoznano NT na podstawie pomiarów gabinetowych. Należy stosować normy CT w pomiarze ABPM opracowane przez Wühl i wsp. i przyjęte w zaleceniach AHA z 2014 r., a dla dzieci w wieku 16 lat i starszych — normy dla dorosłych. Rekomendowane jest stosowanie rutynowych, powtarzanych pomiarów ABPM w celu oceny efektów leczenia.

9.3.3. Zasady pomiaru ciśnienia tętniczego

Technikę pomiaru CT przedstawiono w tabeli XXXVIII. W rutynowo wykonywanych pomiarach zastosowanie mają zarówno pomiary metodą automatyczną, oscylometryczną, jak i osłuchową, a pomiar osłuchowy jest sposobem potwierdzenia w przypadku stwierdzenia NT w pomiarze automatycznym. Inne zasady odnoszą się do noworodków i małych dzieci, u których pomiar osłuchowy jest trudny technicznie i dodatkowo związany z większym efektem białego fartucha niż pomiar automatyczny, oscylometryczny. W tej grupie wiekowej (do 3–4. rz.) zaleca się wykonywanie wielokrotnych pomiarów metodą automatyczną w krótkich odstępach czasu. Ponadto u noworodków i małych niemowląt, u których ustalono wskazania do oceny CT, należy wykonywać pomiary według protokołu opisanego w rozdziale *Nadciśnienie tętnicze u noworodka*.

9.3.3.1. Problemy interpretacyjne

W interpretacji wyniku pomiaru CT u dziecka należy wziąć pod uwagę wiek, płeć i wzrost badanego. Istotne problemy dotyczą noworodków (patrz: *Nadciśnienie tętnicze u noworodka*), dzieci w 1. rz. i nastolatków oraz interpretacji pomiaru oscylometrycznego, w tym ABPM. U noworodków i niemowląt, u których wykonano pomiar CT, zaleca się ocenę tylko SCT.

W przypadku nastolatków należy zwrócić uwagę, że wartości 95. cc SCT u dziewczynek w wieku 13–18 lat są znacznie niższe od wartości obserwowanych u chłopców, a w wieku 18 lat wartości zarówno 95. cc SCT, jak i RCT są niższe o 5–10 mm Hg od wartości 140/90 mm Hg. Wartości 140/90 mm Hg u dziewcząt w wieku 18 lat są odpowiednikiem 99. cc. Innym zjawiskiem dotyczącym nastolatków jest izolowane skurczowe NT, obserwowane szczególnie u chłopców bez istotnych dodatkowych czynników

Tabela XLI. Normy domowego pomiaru ciśnienia tętniczego dla chłopców i dziewcząt (95. cc)

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

ryzyka, często uprawiających sport. W tych przypadkach należy wziąć pod uwagę tak zwane nadciśnienie rzekome (*spurious hypertension*), w którym podwyższone wartości SCT stwierdza się tylko na tętnicach obwodowych, na przykład na tętnicy ramiennej, natomiast ciśnienie centralne jest prawidłowe. U tych pacjentów nie obserwuje się cech uszkodzenia narządowego. Z tego powodu, interpretując wynik pomiaru CT, należy uwzględnić również narażenie na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (fenotyp pośredni) oraz obecność subklinicznego uszkodzenia narządowego (patrz dalej).

Ponieważ większość powszechnie stosowanych aparatów do ABPM opiera się na metodzie oscylometrycznej, należy podkreślić, że pomiar oscylometryczny ocenia średnie CT (MAP), a SCT i RCT są obliczane na podstawie odpowiednich algorytmów. Ponadto wyniki niektórych kontrolowanych badań pediatrycznych (np. badanie ESCAPE) i zalecane postępowanie opierają się na analizie MAP. Innym problemem interpretacyjnym w pomiarze ABPM jest uzyskiwanie u dzieci w wieku poniżej 10 rż. lub o wzroście mniejszym niż 120 cm wyższych wartości CT w porównaniu z pomiarem tradycyjnym. Ze względu na brak norm i wspomniane problemy interpretacyjne nie zaleca się rutynowego stosowania ABPM u dzieci w wieku poniżej 5 rż.

Z kolei u wysokich dzieci i młodzieży wartości 95. cc mogą przekraczać wartości normy przyjęte dla dorosłych. Wymienione problemy były powodem zmiany definicji i klasyfikacji NT u nastolatków w wieku 16 lat i starszych (patrz: *Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego*).

9.3.3.2. Problemy z ustaleniem docelowych wartości ciśnienia tętniczego u dzieci leczonych hipotensyjnie

W piśmiennictwie hipertensjologicznym, w tym w zaleceniach ESH, 4. Raportcie, zaleceniach AAP i stanowiskach eksperckich, wyróżnia się próg wartości CT, powyżej którego rozpoznaje się NT, oraz próg docelowych wartości CT. Obie wartości różnią się, to znaczy przyjmując wartości równe lub przekraczające 95. cc za upoważniające do rozpoznania nadciśnienia tętniczego, jednocześnie zaleca się, w przypadku chorych bez dodatkowych obciążeń, obniżenie CT do wartości poniżej 90. cc. Przyjęcie takich docelowych norm CT powinno jednak wiązać się ze zmianą definicji NT i ustaleniem niższego progu rozpoznania, czyli wartości 90. cc. Oznacza to również konieczność ustalenia zasad postępowania u osób z CT w zakresie 90.–95. cc.

Takie podejście powoduje trudności interpretacyjne, gdyż zakłada podjęcie leczenia u dzieci z CT w zakresie 90.–95. cc. O ile postępowanie niefarma-

kologiczne nie jest problemem, to należy rozważyć zasadność leczenia farmakologicznego u osób z utrzymującym się wysokim prawidłowym CT pomimo leczenia niefarmakologicznego. Tym samym logiczną byłaby również zmiana definicji NT.

Pośrednich dowodów na zasadność ustalenia docelowych wartości CT na poziomie 90. cc dla dzieci z pierwotnym NT i bez innych obciążeń dostarczają wyniki badań obejmujących dorosłych z NT, a szczególnie badania SPRINT oraz opublikowanej w 2016 r. metaanalizy badań oceniających skuteczność leczenia hipotensyjnego w grupach ryzyka, takich jak PChN i cukrzyca. Argumentów za zmianą zarówno definicji NT u dzieci, jak i progu docelowych wartości CT na 90. cc dostarcza analiza wyników *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. W badaniu tym u osób, u których w wieku dziecięcym i młodzieńczym CT mieściło się w przedziale wartości wysokich prawidłowych (tzn. między 90. a 95. cc), w wieku dorosłym stwierdzano istotnie wyższe CT i większą sztywność tętnic, ocenianą jako prędkość fali tętna, w porównaniu z dorosłymi, u których w dzieciństwie i adolescencji CT wynosiło poniżej 90. cc. W opublikowanych w 2017 r. zaleceniach AAP na podstawie wyników badania SPRINT zalecono również niższe docelowe wartości CT (< 90. cc lub < 130/80 mm Hg) u dzieci z pierwotnym NT, argumentując, że obniżenie CT poniżej tych wartości prowadzi do dalszego zmniejszenia częstości przerostu lewej komory. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu SPRINT brały udział osoby o średniej wieku 67 lat, u których już prowadzono leczenie hipotensyjne i które były obciążone dodatkowymi schorzeniami. Ponadto metoda pomiaru CT odbiegała od stosowanej w praktyce klinicznej. Z kolei cytowane w zaleceniach AAP prace nie opisują zjawiska dalszego zmniejszenia masy lewej komory u dzieci, u których CT obniżono poniżej 90. cc. Należy też zaznaczyć, że u dzieci i młodzieży z pierwotnym NT najsilniejszym predyktorem zmniejszenia masy lewej komory i częstości jej przerostu nie jest obniżenie CT, ale redukcja ilości tłuszczu trzewnego wyrażona jako zmniejszenie obwodu talii i normalizacja zaburzeń metabolicznych. Z tego powodu w prezentowanych zaleceniach dla dzieci i młodzieży z pierwotnym NT i bez dodatkowych obciążeń jako docelowe rekomenduje się wartości CT na poziomie poniżej 95. cc (lub < 140/90 mm Hg).

Jednocześnie w niniejszych wytycznych zaleca się intensywne postępowanie niefarmakologiczne jako podstawowe działanie w leczeniu pierwotnego NT.

Podobne trudności dotyczą progu rozpoznania NT i zalecanych docelowych wartości CT u dzieci

z PChN i dzieci z cukrzycą. U pacjentów pediatrycznych z PChN zaleca się leczenie farmakologiczne, gdy CT przekroczy wartości 90. cc, a docelowe wartości CT zależą od obecności białkomoczu. Aktualne zalecenia oparte są na wynikach badania ESCAPE, w którym wykazano, że u dzieci z białkomoczem powyżej 0,5 g/dobę obniżenie MAP w pomiarze ABPM poniżej 50. cc przynosi korzyści. Takich korzyści nie wykazano jednak u dzieci z mniejszym białkomoczem lub bez niego. Mimo to zalecenia ESH i stanowiska eksperckie (artykuły poglądowe) sugerują, aby w tych przypadkach docelowe wartości CT były poniżej 75 cc. Jednak nawet z cytowanych w tych dokumentach prac nie wynika żadne uzasadnienie takiego stanowiska.

9.4. Metody oceny uszkodzenia narządowego

Do podstawowych badań oceniających stopień zaawansowania powikłań narządowych NT u dzieci należą: ocena masy lewej komory serca, czynności skurczowej i rozkurczowej badanie echokardiograficznym (ECHO), elektrokardiogram (EKG) oraz ocena dna oka i czynności nerek.

9.4.1. Ocena masy lewej komory serca

Masa lewej komory serca (LVM, *left ventricle mass*) jest podstawowym kryterium uszkodzenia narządowego. Standardem rozpoznania przerostu lewej komory serca jest badanie ECHO, a badanie EKG, ze względu na małą swoistość u dzieci i konieczność interpretacji zapisu w zależności od wieku, stanowi tylko dodatkową metodę oceny (niemniej jest to badanie pozwalające rozpoznać zaburzenia rytmu i niedokrwienie mięśnia sercowego, co ma znaczenie praktyczne, bowiem leczenie nefarmakologiczne oparte na wysiłku fizycznym/sporcie jest podstawą terapii pierwotnego NT). Najczęściej wykorzystywana formuła oceny LVM opiera się na zaleceniach *American Society of Echocardiography* z zastosowaniem wzoru Devereaux. Ponieważ LVM zależy od wysokości ciała, zalecane jest obliczanie indeksu LVM w zależności od wzrostu wyrażonego w metrach i podniesionego do potęgi 2,7 według formuły zaproponowanej przez de Simone. Opublikowane normy i wartości centylowe indeksu LVM obliczanej według tego wzoru pozwalają na stosowanie tej metody u dzieci od 1. rż. Ograniczeniem indeksowania LVM do wzrostu jest możliwość nadmiernie częstego rozpoznania przerostu lewej komory u dzieci otyłych w porównaniu z indeksowaniem do beztłuszczowej masy ciała. Niemniej jest to obecnie najczęściej stosowany i zalecany (ESH 2009, 2016, 4. *Raport*, AAP) sposób obliczania LVM u dzieci i młodzieży, pozwalający na porównywanie wyników badania nie tylko u dzieci

w różnym wieku, ale również porównywanie danych pediatrycznych z wynikami uzyskanymi u dorosłych. Jednak ze względu na wprowadzenie klasyfikacji NT u młodzieży od 16. rż. zgodnej z definicjami stosowanymi u dorosłych w tej grupie wiekowej zaleca się określanie przerostu lewej komory według zasad dla osób dorosłych (patrz niżej).

Zasady dokonywania oceny czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory są takie jak u dorosłych. W ocenie czynności rozkurczowej należy wziąć pod uwagę większą wartość stosunku fali wczesnego napływu (E) do fali przedsionkowej (A) (E/A) u młodszych dzieci. Coraz częściej stosuje się ocenę czynności rozkurczowej lewej komory na podstawie badania techniką dopplera tkankowego. Opublikowano też odpowiednie normy pediatryczne. Wyniki tego badania mogą być dodatkowym parametrem oceny uszkodzenia narządowego.

Definicje:

- przerost lewej komory serca — LVM równa lub większa niż 95. cc dla płci i wieku;
- istotny (ciężki) przerost lewej komory — LVM równa lub większa niż 51 g/m wzrostu^{2,7*}.

U młodzieży od 16. rż. przerost lewej komory rozpoznaje się, gdy LVM wynosi przekracza 115 g/m² powierzchni ciała dla chłopców i 95 g/m² powierzchni ciała dla dziewcząt.

Zalecana jest ocena względnej grubości ściany lewej komory (wartość graniczna 0,42) i określenie geometrii lewej komory (prawidłowa geometria, przebudowa koncentryczna, przerost koncentryczny, przerost odśrodkowy).

*W obserwacjach populacji dorosłych wykazano, że LVM powyżej 51 g/m wzrostu^{2,7} wiąże się z 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w okresie 5 lat. Wartość 51 g/m wzrostu^{2,7} odpowiada w przybliżeniu 99. cc LVM u dzieci i młodzieży.

9.4.2. Ocena naczyń dna oka

Zasady badania dna oka u dzieci nie różnią się od stosowanych u dorosłych. W praktyce klinicznej powszechne zastosowanie ma klasyfikacja według Keitha-Wagenera-Barkera. Uproszczona skala obejmuje 2 rodzaje zmian, tak zwane łagodne i złośliwe. Do łagodnych należą zmiany odpowiadające I° i/lub II° według Keitha-Wagenera-Barkera, a do zmian złośliwych — odpowiadające III° i/lub IV°. Taki prosty podział pozwala na wstępne zakwalifikowanie do mniej lub bardziej intensywnego leczenia. Komputerowa analiza średnicy naczyń tętniczych i żylnych siatkówki znajduje coraz szersze zastosowanie w ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru ośrodkowego układu

nerwowego u dorosłych z NT, ale metoda ta nie jest została jeszcze wprowadzona do szerszego stosowania u dzieci z NT.

Chociaż wstępna ocena dna oka jest badaniem stosunkowo prostym, w praktyce klinicznej niewielu pediatrów–hipertensjologów jej dokonuje. Z tego powodu badanie to jest rekomendowane jako opcjonalne w diagnostyce dzieci i młodzieży z bezobjawowym NT. W objawowym NT oraz pilnych i nagłych stanach nadciśnieniowych jest natomiast badaniem zalecanym.

9.4.3. Ocena uszkodzenia nerek

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

Hiperurykemia jest zaburzeniem uznawanym za swoiste dla pierwotnego NT. Kwestia tego, czy większe stężenie kwasu moczowego jest zjawiskiem pierwotnym, czy wtórnym do subklinicznego uszkodzenia nerek, nie jest rozwiązana. Z badań klinicznych i populacyjnych wynika, że u młodzieży w wieku 12–17 lat stężenie kwasu moczowego powyżej 5,5 mg/dl wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem NT.

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

Należą do nich:

- ocena kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnicy szyjnej wspólnej (cIMT);
- ocena prędkości fali tętna (PWV).

W ostatniej dekadzie ukazało się wiele doniesień wskazujących na zasadność stosowania w ocenie uszkodzenia narządowego pomiarów cIMT oraz PWV. Opublikowano też odpowiednie normy cIMT i PWV dla dzieci i młodzieży w wieku 6–20 lat (tab. XLII i XLIII). Badania te są już zalecane (ESH 2016) jako dodatkowe w ocenie uszkodzenia narządowego u dzieci z NT. W praktyce klinicznej badania cIMT oraz PWV są jednak nadal wykonywane tylko w nielicznych ośrodkach. Z tego powodu do czasu powszechnego wprowadzenia tych metod do praktyki klinicznej rekomenduje się je jako nieobligatoryjne.

9.5. Zasady diagnostyki różnicowej nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Diagnostyka różnicowa NT u dzieci obejmuje 3 etapy (tab. XLIV). Zakres badań diagnostycznych zależy od stopnia NT, wieku dziecka i towarzyszących schorzeń. Wskazaniem do szerszej diagnostyki obejmującej 1. i 2. etap diagnostyczny jest młodszy wiek (przed okresem dojrzewania — arbitralnie przyjętą granicą opierającą się na pośrednim momencie skoku pokwitaniowego u dziewcząt i chłop-

Tabela XLII. Wartości referencyjne grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) 50. i 95. centyla (cc) wyrażone w milimetrach

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

Tabela XLIII. Wartości 95. i 97. centyla (cc) prędkości fali tętna (PWV) ocenianej metodą tonometryczną (PulsePen) (na podstawie Reusz i wsp. Hypertension 2010) oraz oscylometryczną (Vicorder)

Wiek (lata)	PulsePen (tonometr)		Vicorder (oscylometr)	
	Chłopcy 95. cc [m/s]	Dziewczynki 95. cc [m/s]	Chłopcy 97. cc [m/s]	Dziewczynki 97. cc [m/s]
7	5,4	5,23	4,82	4,82
8	5,45	5,4	4,96	4,98
9	5,51	5,54	5,1	5,14
10	5,61	5,68	5,24	5,27
11	5,75	5,81	5,38	5,39
12	5,91	5,91	5,52	5,5
13	6,09	6,0	5,67	5,59
14	6,27	6,0	5,82	5,66
15	6,47	6,19	5,98	5,67
16	6,67	6,31	6,16	5,65
17	6,87	6,46	6,34	5,63
18	7,08	6,65		
19	7,28	6,85		

ców w Polsce jest 12. rz.), NT 2. stopnia, obecność powikłań narządowych i współistnienie chorób przewlekłych. Etap 1. obejmuje potwierdzenie rozpoznania, wykluczenie NT białego fartucha, klasyfikację stopnia NT, ocenę uszkodzenia narządowego, głównych zaburzeń metabolicznych oraz podstawowe badania dodatkowe pozwalające wykluczyć NT wtórne. Diagnostyczny etap 2. obejmuje badania wymagające hospitalizacji i dotyczy na ogół dzieci, u których stwierdzono NT 2. stopnia i dzieci młodszych. Etap 3. to dodatkowe, wysoce specjalistyczne badania zarezerwowane dla pacjentów, u których pomimo przeprowadzenia pełnej diagnostyki w etapie pierwszym i drugim nie ustalono rozpoznania lub NT jest odporne na leczenie.

Rozpoznanie NT u dzieci i młodzieży powinno być potwierdzone pomiarem ABPM. Ze względu na brak norm dla dzieci młodszych i możliwość fałszywie dodatnich rozpoznań do badania ABPM powinny być kierowane dzieci powyżej 5. rz. i/lub mające powyżej 120 cm wzrostu. U dzieci młodszych rozpoznanie opiera się na pomiarach tradycyjnych (gabinetowych), a pomiar ABPM wykonywany jest w wyjątkowych, indywidualnie kwalifikowanych przypadkach.

U większości dzieci z NT natychmiastowe rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego nie jest konieczne, co pozwala na ogół na przeprowadzenie pełnej diagnostyki przed wdrożeniem terapii. Wskazaniami do leczenia hipotensyjnego przed zakończeniem diagnostyki różnicowej są: wysokie wartości CT

(NT 2. stopnia z objawami klinicznymi) i/lub zaawansowane zmiany narządowe, i/lub nadciśnienie objawowe. Poza nadciśnieniowymi stanami nagłymi i pilnymi, jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, do czasu zakończenia diagnostyki preferuje się leki z grupy długodziałających dhp antagonistów wapnia, które w najmniejszym stopniu wpływają na wyniki badań laboratoryjnych.

9.6. Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Ogólne zasady i wskazania do leczenia NT u dzieci i młodzieży opierają się na analizie stopnia zaawansowania choroby, jej charakteru (NT pierwotne/ wtórne) oraz towarzyszących powikłań narządowych i schorzeń. Zaleca się monitorowanie i modyfikację leczenia na podstawie pomiaru ABPM (ryc. 10). Leczenie farmakologiczne i wskaźniki skuteczności terapii zależą od etiologii NT.

9.7. Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu PChN jest główną przyczyną NT u dzieci młodszych, a bez względu na wiek główną przyczyną ciężkiego NT, przebiegającego z powikłaniami narządowymi. Nadciśnienie tętnicze dotyczy ogółem ponad 54% dzieci z PChN i jest tym częstsze, im mniejsze są wartości GFR. Nadciśnienie częściej występuje u dzieci z PChN w przebiegu glomerulopatii i praktycznie u wszystkich, u których PChN rozwinęła się w przebiegu zespołu hemoli-

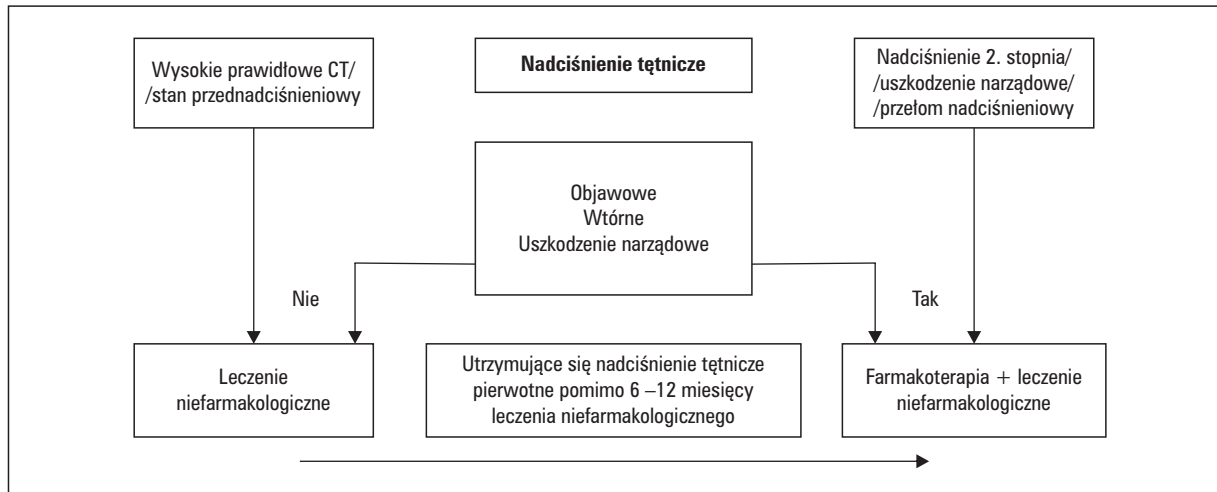
Tabela XLIV. Etapy postępowania diagnostycznego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym

	Rodzaj badania	Komentarz
Etap 1.	• morfologia krwi, stężenie kreatyniny, sodu, potasu, chlorków, wapnia, wodorowęglanów, cholesterolu, triglicerydów, frakcji cholesterolu, kwasu moczowego, glukozy • badanie ogólne i posiew moczu • albuminuria dobową lub wskaźnik albumina/kreatynina w porcji moczu • ultrasonografia dopplerowska nerek i tętnic nerkowych • EKG • ECHO z oceną masy lewej komory i łuku aorty • ocena kompleksu błona środkowa–błona wewnętrzna tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) • ultrasonografia przezciężniczkowa u noworodków • ABPM u dzieci > 5. rż.	Badania etapu 1. dotyczą wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym Ocena cIMT jest opcjonalna Pomiar metodą ABPM jest obecnie ogólnie dostępny; ocena u dzieci < 6. rż. nie została zwalidowana
Etap 2.	• glikemia, doustny test obciążenia glukozą, insulinemia u pacjentów z BMI > 85. cc • ocena wydalania katecholamin w moczu u dzieci młodszych i wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • aktywność reninowa osocza/stężenie reniny i stężenie aldosteronu u dzieci młodszych i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • profil steroidowy moczu lub oznaczenie 17-keto- i hydroksysteroidów u dzieci młodszych i wszystkich z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia • hormony tarczycy, metabolity witaminy D₃ • scyntygrafia nerek (test kaptoprylowy) u dzieci młodszych i wszystkich z nadciśnieniem 2. stopnia	Wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą jest obligatoryjne u pacjentów z BMI > 85. cc. Ocena stężenia insuliny na czczo pozwala na obliczenie wskaźnika HOMA-IR, a ocena na czczo i po 120 min od podania glukozy na ocenę wskaźnika insulinowrażliwości. Wielokrotne pomiary w 240-minutowym teście pozwalają na obliczenie pól pod krzywą glukozy i insuliny i są badaniem opcjonalnym Profil steroidowy moczu jest obecnie badaniem zalecanym w miejsc stosowanych poprzednio oznaczeń 17-keto- i hydroksysteroidów Ocena hormonów tarczycy oraz metabolitów witaminy D₃ jest zalecana u pacjentów z podejrzeniem odpowiednich patologii Zalecane jest wykonanie scyntyografii dynamicznej, co pozwala na ocenę napływu krwi do nerek, wydalania moczu, rozdzielczej czynności nerek i szacunkową ocenę bliznowacenia (scyntygrafia statyczna z DMSA jest badaniem czulszym w wykrywaniu bliznowacenia, ale nie pozwala na ocenę perfuzji nerek)
Etap 3.	• nieinwazyjna i inwazyjna diagnostyka obrazowa tętnic nerkowych (angio-CT, angio-MR, klasyczna arteriografia) • diagnostyka obrazowa patologii nadnerczy/przywójaka • nieinwazyjne badania naczyniowe innych obszarów naczyniowych (tętnice trzewne, tętnice wewnątrzczaszkowe) • badania molekularne	Badania tego etapu diagnostycznego wykonywane są u chorych, u których pomimo przeprowadzenia pełnej diagnostyki etapu 1. i 2. nie ustalono rozpoznania i/lub leczenie jest nieskuteczne

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — całodobowy ambulatoryjny pomiar ciśnienia; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; cIMT (carotid intima-media thickness) — błona środkowa–błona wewnętrzna tętnic szyjnych wspólnych; DMSA (dimercaptosuccinic acid) — kwas dimerkaptobursztynowy; HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance) — homeostatyczny model oceny insulinoporności; angio-CT — angiografia tomografii komputerowej; angio-MR — angiografia rezonansu magnetycznego

tyczno-mocznikowego. Wśród dzieci dializowanych (5. stadium PChN) NT dotyczy do 80% chorych. Patogeneza NT w przebiegu PChN obejmuje zarówno mechanizm reninowy, jak i wolemiczny. W miarę zmniejszania się GFR coraz większy udział w patogenezie NT u chorych z PChN ma retencja sodu i wody. Niewłaściwie kontrolowane NT jest istotną przyczyną występujących w okresie leczenia nerkozastępczego zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Nadciśnienie tętnicze jest ponadto podstawowym, obok białkomoczu, czynnikiem progresji PChN. Celem leczenia NT u dzieci z PChN jest zarówno zmniejszenie ryzyka przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych, jak i spowolnienie progresji PChN. Zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease Improving Global*

Outcomes (KDIGO) za granicę, przy której rozpoczyna się leczenie hipotensyjne, uznaje się wartości 90. cc dla płci i wieku. Natomiast w zaleceniach ESH (2009 i 2016 r.) granica, od której należy rozpocząć leczenie, została ustalona niejednoznacznie. Na podstawie randomizowanych badań prospektywnych, obserwacji klinicznych, opinii eksperckich oraz wyników ostatnio opublikowanych metaanaliz z badań dorosłych należy przyjąć, że leczenie hipotensyjne powinno być wdrażane u dzieci z PChN, u których wartości CT przekraczają 90. cc. Zaleca się, aby leczenie hipotensyjne monitorowane było pomiarem ABPM, a w ocenie efektywności leczenia należy kierować się wartościami 24-godzinnej MAP. Docelowe wartości CT zależą od nasilenia białkomoczu. U dzieci z PChN



Rycina 10. Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u młodzieży

i bez białkomoczu lub z białkomoczem mniejszym od 0,5 g/dobę zaleca się obniżenie 24-godzinnego MAP poniżej 90. cc (zakres 50.–90. cc), a u dzieci z białkomoczem przekraczającym 0,5 g/dobę wartości 24-godzinnego MAP powinny być niższe od 50. cc. Należy zaznaczyć, że zalecenia ESH z 2009 r. i 2016 r. wskazują na zasadność (na podstawie opinii eksperckich) obniżania CT u dzieci z PChN i bez białkomoczu do wartości poniżej 75. cc. W opinii autorów niniejszego opracowania takie stanowisko nie ma uzasadnienia w wynikach badania ESCAPE, na które powołuje się ESH. Ponadto, przyjmując takie progi wartości docelowych, należałoby automatycznie obniżyć próg rozpoczynania leczenia hipotensyjnego w PChN z 90. do 75. cc.

Lekami pierwszego rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA, czyli ACE-I i/lub ARB. Wynika to z patomechanizmu NT w PChN oraz z publikowanych badań klinicznych i obserwacyjnych u dzieci. W wieloośrodkowych badaniach prospektywnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo ACE-I jako leków hipotensyjnych i renoprotekcyjnych (ramipril, enalapril), a w badaniach jednoośrodkowych ARB (losartan). W badaniach obserwacyjnych wykazano ponadto lepszą kontrolę NT u dzieci leczonych preparatami hamującymi układ RAA w stosunku do innych grup leków. Leki te nie są zalecane jedynie u chorych z bardzo niskim GFR (< 15–20 ml/min/1,73 m²) z uwagi na ryzyko istotnego pogorszenia czynności nerek i/lub hiperkaliemii. Podwójna terapia łącząca leki z grupy ACE-I z ARB może nasilić ich działanie hipotensyjne oraz obniżające białkomocz. Niemniej leczenie to nie jest obecnie zalecane bez dodatkowych wskazań (działanie antyproteinuryczne) z powodu obaw o bezpieczeństwo ich łącznego stosowania. Inhibitory reniny zostały

poddane badaniom klinicznym u dzieci, ale nie oceniano ich efektu renoprotekcyjnego i nadal nie są dopuszczone do stosowania w tej grupie wiekowej.

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

9.7.1. Nadciśnienie tętnicze u chorych dializowanych

Nadciśnienie tętnicze u dzieci z PChN wymagających leczenia nerkozastępczego stwierdza się u 55–79% chorych, w tym u 56–79% leczonych hemodializami, 54–75% leczonych dializą otrzewnej (w Polsce odpowiednio 56% i 54%), a także u około 66% chorych po przeszczepieniu nerki. Należy zauważyć, że około 20% pacjentów z NT nie

jest leczonych, a wśród poddawanych terapii u blisko 75% dzieci NT jest źle kontrolowane. Ponieważ ocena pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanych na oddziałach dializ (przed hemodializą i po niej) w mniejszym stopniu wykazuje korelacje z przerostem lewej komory serca niż 24-godzinny ABPM w okresie międzydializacyjnym, rozpoznanie NT u dzieci pozostających w przewlekłym programie hemodializ powinno opierać się na 24-godzinny ABPM w okresie pomiędzy dializami. Głównym czynnikiem ryzyka NT u dzieci przewlekle dializowanych jest przewodnienie i nadmierna podaż soli. Pozostałe czynniki ryzyka to: młody wiek dziecka (< 6 lat), rasa czarna, płeć żeńska, nabyta choroba podstawowa nerek, niedokrwistość wśród chorych leczonych hemodializami oraz czas dializoterapii, przy czym wykazano, że im dłuższy był ten czas, tym u mniejszego odsetka pacjentów stwierdzano NT. Najistotniejszym elementem profilaktyki i leczenia NT u dzieci dializowanych jest prawidłowa ocena stanu nawodnienia i uzyskanie tak zwanej suchej masy. Uważa się, że bezpieczny przyrost masy ciała u dzieci między dializami nie powinien przekraczać 3% suchej masy. U pacjentów pediatrycznych dializowanych otrzewnowo główną przyczyną hiperwolemii jest tak zwane przewodnienie utajone związane z kacheksią mocznicową. Dużą rolę u tych chorych odgrywa także wielkość diurezy resztkowej, która im jest większa, tym niższe stwierdza się wartości CT zależnego od przewodnienia.

Zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) z 2005 r. u dzieci wymagających przewlekłego leczenia nerkozastępczego należy dążyć do osiągnięcia wartości CT poniżej 95. cc dla płci, wieku i wzrostu. Uzyskanie prawidłowej suchej masy ciała realizowane jest poprzez intensyfikację dializ: wydłużenie czasu zabiegu do 5–8 godzin, wykonywanie 4–6 zabiegów tygodniowo, stosowanie okresowych zabiegów hemodiafiltracji i/lub dializ nocnych. U chorych dializowanych otrzewnowo większą ultrafiltrację można osiągnąć dzięki płynom dializacyjnym o wyższej osmolalności lub płynom z zawartością ikodekstryny. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają dhp blokery kanału wapniowego, ACE-I i ARB. Nie ma jednoznacznie określonych zaleceń dotyczących wyboru leku. Należy jednak pamiętać o hiperkaliemii towarzyszącej leczeniu preparatami z dwóch ostatnich grup leków.

9.8. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe należy do głównych przyczyn ciężkiego NT u dzieci i młodzieży. Najczęstszym podłożem nadciśnienia naczyniowo-

-nerkowego jest FMD, ale w 20–40% przypadków schorzenie to jest powikłaniem innych chorób (syndromiczne nadciśnienie naczyniowo-nerkowe), w tym neurofibromatozy typu 1 (> 15%). Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe może być także spowodowane wrodzonym lub nabytym (np. zwężenie tętnicy nerkowej nerki przeszczepionej) zwężeniem głównego pnia tętnicy nerkowej lub tętnic dodatkowych i/lub segmentalnych.

9.8.1. Diagnostyka i rozpoznanie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

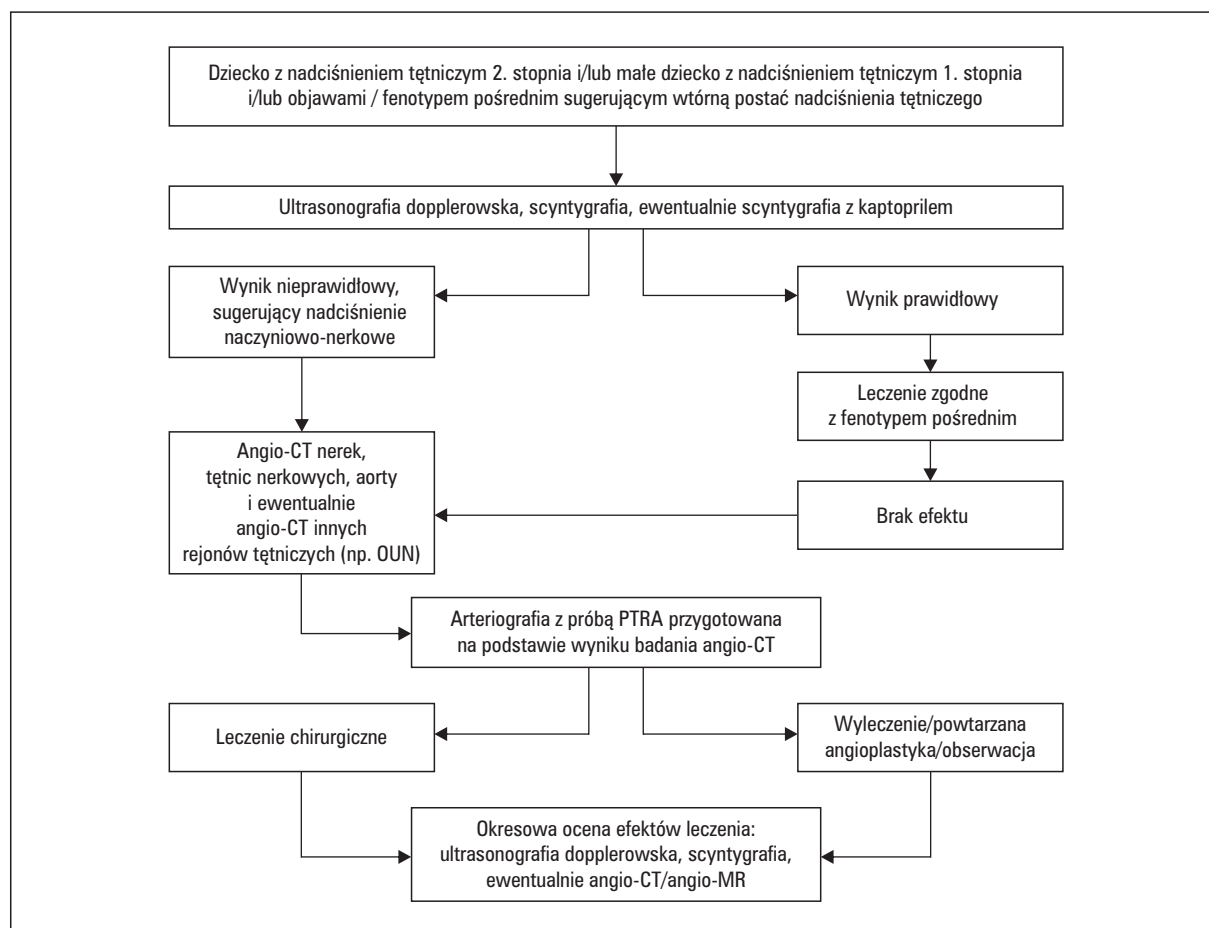
Rozpoznanie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego opiera się na stwierdzeniu istotnego hemodynamicznego zwężenia jednej lub obu tętnic nerkowych (ryc. 11). Badanie angiograficzne, często z wybiórczym cewnikowaniem tętnic nerkowych, uchodzące w dalszym ciągu za metodę referencyjną, powinno być wykonywane jedynie jako poprzedzające, zaplanowane na podstawie nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej leczenie przezskórne w trakcie tej samej procedury. Należy zaznaczyć, że u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym czułość i swoistość nieinwazyjnych badań obrazowych, takich jak ultrasonografia dopplerowska (odpowiednio 73% i 83%), angio-MR (80%, 62%) i angio-CT (93%, 81%) są istotnie mniejsze niż klasycznej arteriografii będącej metodą potwierdzenia.

Nie zaleca się rutynowego dokonywania oceny aktywności reninowej/stężenia reniny w żyłach nerkowych. Badanie to można wykonać w przypadkach wątpliwych diagnostycznie.

W schemacie diagnozującym nadciśnienie naczyniowo-nerkowe badanie scyntygraficzne nie jest zalecane w rekomendacjach AAP ani w wytycznych dla dorosłych, w tym zaleceniach PTNT. Na podobnym stanowisku stoją autorzy niniejszych zaleceń, jednak należy podkreślić (opinia ekspercka), że ocena rozdzielczej czynności nerek pomaga w podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym w przypadkach trudnych (małe dzieci, bez możliwości leczenia przezskórnego), a po leczeniu zabiegowym (leczenie przezskórne/operacja) pozwala na ocenę efektów leczenia i jest dodatkowym kryterium rozpoznania nefropatii nadciśnieniowej w nerce z prawidłową tętnicą nerkową i narażonej na wysokie CT przed leczeniem.

9.8.2. Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Docelowym i przyczynowym leczeniem tej postaci NT jest leczenie zabiegowe usuwające przyczynę choroby. Leczenie farmakologiczne, chociaż umożliwia osiągnięcie przynajmniej częściowej kontroli CT, nie pozwala na powrót do zdrowia. U pacjentów z cho-



Rycina 11. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny u dzieci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PTRa (*percutaneous transluminal renal angioplasty*) — przeszskórna śródnaczyńniowa angioplastyka tętnic nerkowych; angio-CT — angiografia tomografii komputerowej; angio-MR — angiografia rezonansu magnetycznego

Tabela XLV. Zasady leczenia farmakologicznego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Zwężenie jednej tętnicy nerkowej	Zwężenie obu tętnic nerkowych
ACE-I/ARB Dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych β-adrenolityki α-adrenolityki Ośrodkowo działający agoniści receptora imidazolowego	Diuretyki Dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych β-adrenolityki α-adrenolityki Ośrodkowo działający agoniści receptora imidazolowego

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny;
 ARB (*angiotensin-receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny II

robą Takayasu za leczenie przyczynowe należy uznać stosowanie preparatów immunosupresyjnych, a leczenie hipotensyjne, w tym zabiegowe, skierowane jest na powikłania choroby.

Leczenie farmakologiczne nadciśnienia naczyniowo-nerkowego zależy od typu zwężenia jednej lub obu tętnic nerkowych (tab. XLV).

9.8.2.1. Leczenie zabiegowe nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

W leczeniu zabiegowym nadciśnienia naczyniowo-nerkowego stosuje się dwie metody: przeszskórne rozszerzenie zwężonej tętnicy (PTRa, *percutaneous transluminal renal angioplasty*) oraz arterioplastykę chirurgiczną. Zabieg PTRa może być skuteczny w wyniku angioplastyki balonowej bez stentu lub z jego wszczepieniem do zwężonego naczynia. Próba PTRa jest pierwszym etapem leczenia zabiegowego i powinna być podjęta w trakcie badania arteriograficznego. Powikłaniami PTRa mogą być mechaniczne uszkodzenie ściany naczynia z powstaniem pseudotętniaka, zakrzepica, skurcz tętnicy, rozerwanie ściany tętnicy z krwawieniem oraz zablokowanie się cewnika balonowego w świetle tętnicy. Niektóre powikłania mogą wymagać natychmiastowego leczenia chirurgicznego, dlatego zarówno inwazyjna diagnostyka naczyniowa, jak i PTRa powinny być wykonywane przez doświadczonych lekarzy zatrudnionych w ośrodkach pediatrycznych z zapleczem

oddziału chirurgii dziecięcej zajmującego się chirurgią naczyniową. Zabieg PTRA powinien być zabezpieczony możliwością miejscowego podania leku zwiotczającego mięśniówkę gładką tętnic. Lekami stosowanymi miejscowo w przypadku skurczu tętnic w trakcie PTRA są nifedipina, nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu. Zgodnie z zaleceniami eksperckimi, w każdym przypadku cewnikowania tętnic nerkowych z PTRA należy po zabiegu przez 1–7 dni podawać profilaktyczne dawki niskocząsteczkowej heparyny. Przez kolejne 3–6 miesięcy zalecane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 1 mg/kg mc./dobę.

Doświadczenia z zastosowaniem stentów w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym u dzieci i młodzieży są stosunkowo niewielkie. Ze względu na niezakończony procesy wzrastania zaleca się używanie stentów montowanych na cewnikach balonowych umożliwiających ich późniejszą redylatację. W przypadku możliwości implantacji stentu o średnicy odpowiadającej wielkości tętnicy nerkowej dorosłego alternatywą jest wszczepienie stentu samorozprężalnego.

Zabieg chirurgiczny (rewaskularyzacja lub nefrektomia) jest ostatecznym sposobem leczenia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Wskazaniem do rewaskularyzacji chirurgicznej jest nieskuteczne leczenie farmakologiczne i PTRA, a nefrektomię zaleca się w przypadku jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej ze znacznie upośledzoną czynnością niedokrwionej nerki. Uznaje się, że upośledzenie rozdzielczej czynności niedokrwionej nerki poniżej 10–15% i zmniejszenie jej wymiarów jest wskazaniem do nefrektomii. U dzieci i młodzieży, u których nadciśnienie naczyniowo-nerkowe przebiega z zajęciem naczyń trzewnych i/lub zespołem zwężenia środkowego odcinka aorty, zazwyczaj konieczne jest indywidualne zaplanowanie najczęściej etapowego postępowania terapeutycznego, uwzględniającego możliwości, rodzaj i kolejność poszczególnych działań, obejmujących między innymi rewaskularyzację nerki/nerek.

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

9.9. Nadciśnienie tętnicze u dzieci po leczeniu operacyjnym koarktacji aorty

Nadciśnienie tętnicze jest stałym i głównym objawem wrodzonej koarktacji aorty. Po leczeniu zabiegowym skutecznie usuwającym anatomiczne zwężenie podwyższone wartości CT utrzymują się nadal lub po okresie normotensji rozwijają się u około 32,5%

(25–68%) pacjentów. U dużej części chorych badanie wysiłkowe pozwala na rozpoznanie nadciśnienia wysiłkowego.

9.9.1. Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci po operacji koarktacji aorty

W badaniach pediatrycznych wykazano skuteczność hipotensyjną ACE-I (ramipril), ARB (kandesartan) i β -adrenolityków (metoprololu). Zalecane jest (AHA) rozpoczynanie leczenia od ARB lub ACE-I i β -adrenolityku jako leków I rzutu. U chorych z koarktacją aorty eksperci rekomendują rutynowe wykonywanie badania ABPM raz w roku i próby wysiłkowej co 2 lata. Nieprawidłowe wyniki tych badań są wskazaniem do leczenia farmakologicznego i diagnostyki ewentualnej rekoarktacji. Zgodnie z rekomendacjami zarówno AHA, jak i ESC, ocena pozabiegowej anatomii aorty, w tym konfiguracji łuku aorty, jako czynników mających wpływ na nawrót oraz ciężkość NT, wymaga wykonywania w pewnych odstępach czasu, najczęściej co kilka lat, badań obrazowych (w zależności od wieku pacjenta ECHO, CT, MRI). U pacjentów z koarktacją aorty i współistnieniem dwupłatkowej zastawki aortalnej monitoring musi dotyczyć dodatkowo oceny anatomii i ewentualnej dysfunkcji zastawki aortalnej oraz stopnia poszerzenia aorty wstępującej. U tych pacjentów leczenie NT powinno być szczególnie agresywne.

9.10. Nadciśnienie tętnicze monogenowe

Rozpoznanie NT monogenowego opiera się na stwierdzeniu typowego fenotypu pośredniego, co możliwe jest już na 1. lub 2. etapie diagnostycznym. W części przypadków udaje się wykazać rodzinny charakter choroby przebiegającej z charakterystycznym fenotypem lub istnienie NT opornego na leczenie (tab. XLVI). Rozpoznanie określonej postaci choroby na ogół pozwala wdrożyć leczenie celowane na główne zaburzenia prowadzące do NT. Diagnostyka i leczenie tych postaci NT powinny być prowadzone w ośrodkach referencyjnych mających możliwość diagnostyki molekularnej.

9.11. Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest główną przyczyną NT u dzieci powyżej 12. rż. i stanowi około 50% wszystkich przypadków choroby w wieku rozwojowym. Ostatnio jest coraz częściej rozpoznawane również u dzieci młodszych, w tym poniżej 6. rż., i ma związek z otyłością. Dominującym fenotypem pośrednim nadciśnienia pierwotnego jest zaburzenie składu ciała z otyłością trzewną i towarzyszące zaburzenia metaboliczne typowe dla zespołu metabolicznego (tab. XLVII). Ponadto dla NT pierwotnego charak-

Tabela XLVI. Postacie nadciśnienia tętniczego monogenowego — fenotyp pośredni, dziedziczenie, leczenie

Postać	Gen	Dziedziczenie	Fenotyp kliniczny	Stężenie jonów K ⁺ w surowicy krwi	Stężenie HCO ₃ ⁻ w surowicy krwi	Aktywność reninowa osocza	Stężenie aldosteronu w surowicy krwi	Inne zaburzenia biochemiczne	Leczenie
Zespół Liddle'a	SCNN1A SCNN1B, SCNN1G	AD	Nadciśnienie tętnicze w różnym wieku	↓ —	↑	↓	↓		Amiloryd, triamteren
Zespół rzekomego nadmiaru mineralokortykoidów	HSD11B2	AR	Częściej mała urodzeniowa masa ciała, wapnica nerek, nadciśnienie tętnicze w różnym wieku Występują 4 postacie zespołu	↓ —	↑	↓	↓	Nadmiar metabolitów kortyzolu w stosunku do metabolitów kortyzonu	Diuretyki dystalne (amiloryd, triamteren), spironolakton/epieleron, małe dawki deksametazonu
Pseudohipoadosteronizm typu II	WNK1, WNK4 KLHL3 CUL3	AD/AR	Częściej po okresie dojrzewania; przebieg kliniczny i nasilenie zaburzeń biochemicznych zależne od rodzaju zmutowanego genu	↑	↓	↓ —	↓ —	Hiperkalcemia, prawidłowy GFR	Diuretyki tiazydowe
Mutacja receptora MR	NR3C2	AD	Zaostrzenie lub rozwój nadciśnienia tętniczego w drugiej połowie ciąży; dotyczy również mężczyzn	↓ —	↑	↓	↓		Amiloryd, triamteren, diuretyki tiazydowe
Rodzinny hiperaldosteronizm typu I (FHI)	CYP11B2	AD	Nadciśnienie tętnicze już w dzieciństwie	↓	↑	↓	↑	Hybrydowe steroidy w moczu Dodatni test hamowania deksametazonem	Deksametazon/epieleron/spironolakton
Rodzinny hiperaldosteronizm typu II (FHH)	CLCN2	AD	Nadciśnienie tętnicze może rozwinąć się już w dzieciństwie, ale na ogół w 2. lub 3. dekadzie życia	↓	↑	↓	↑	Jedno- lub obustronny przerost nadnerczy	Spironolakton/epieleron, adrenalectomia
Rodzinny hiperaldosteronizm typu III (FHHI)	KCNJ5	AD	Różna ekspresja kliniczna, ciężkie nadciśnienie tętnicze może ujawnić się już w pierwszych latach życia Typ A — ciężki przebieg kliniczny, może wymagać obustronnej adrenalectomii; Typ B — łagodniejszy przebieg kliniczny; leczenie farmakologiczne może być skuteczne i wystarczające	↓	↑	↓	↑	W moczu mogą być obecne steroidy hybrydowe; może rozwinąć się obustronny przerost nadnerczy Typ A — ciężki przebieg kliniczny, może wymagać obustronnej adrenalectomii; Typ B — łagodniejszy przebieg kliniczny; leczenie farmakologiczne może być skuteczne i wystarczające	Spironolakton/epieleron, adrenalectomia

Tabela XLVI. Postacie nadciśnienia tętniczego monogenowego — fenotyp pośredni, dziedziczenie, leczenie

Postać	Gen	Dziedziczenie	Fenotyp kliniczny	Stężenie jonów K ⁺ w surowicy krwi	Stężenie HCO ₃ ⁻ w surowicy krwi	Aktywność reninowa osocza	Stężenie aldosteronu w surowicy krwi	Inne zaburzenia biochemiczne	Leczenie
Rodzinny hiperaldosteronizm typu IV (FHIV)	<i>CACNA1H</i>	AD	Różna ekspresja kliniczna; ciężkie nadciśnienie tętnicze może rozwijać się już w wieku przedszkolnym	↓	↑	↓	↑	Prawidłowe nadnercza	Spirolakton/epioren, blokery receptora angiotensyny jako leki dodatkowe Prawdopodobnie skuteczne blokery kanałów wapniowych jako leki dodatkowe
Rodzinny hiperaldosteronizm typu V (FHV) (PASNA — <i>primary aldosteronism with seizures and neurological abnormalities</i>)	<i>CACNA1D</i>		Ciężkie zaburzenie rozwoju psychoneurologicznego. Brak wywiadów rodzinnych — ze względu na ciężkie upośledzenie pacjenci nie są zdolni do prokreacji	↓	↑	↓	↑	Prawidłowe nadnercza	Spirolakton/epioren, blokery kanałów wapniowych Blokery receptora angiotensyny jako leki dodatkowe
Blok 11 -hydroksylazy steroidowej	<i>CYP11B</i>	AR	Nadciśnienie tętnicze w wieku dziecięcym lub niemowlęcym; cechy przedwczesnego dojrzewania płciowego	↓ —	↑ —	↓ —	↓	Nadmierne wydalenie metabolitów dezoksykortykosteronu i testosteronu	Spirolakton, hydrokortyzon
Niedobór 17 -hydroksylazy steroidowej	<i>CYP17A1</i>	AR	Nadciśnienie tętnicze w wieku dziecięcym; opóźnione dojrzewanie płciowe	↓ —	↑ —	↓ —	↓	Niedobór hormonów płciowych	Spirolakton
Rodzinna oporność na glikokortykoidy	?	AR/AD	Hiperkortyzolemia bez cech zespołu Cushinga	↓ —	↑ —	↓ —	↓	Hiperkortyzolemia bez cech zespołu Cushinga	Spirolakton
Brachydaktylia z nadciśnieniem tętniczym	<i>PDE3A</i>	AD	Niskorosłość, brachydaktylia typu E	—	—	—	—	Konflikt naczyniowo-nerwowy — ucisk tylna-dolnej tętnicy mózdkowej na pień przedłużony, możliwe anomalie tętnicze w innych łozyskach naczyniowych	Leczenie skojarzone obejmujące: blokery receptora 1AT2, β-adrenolityki, blokery kanałów wapniowych

AD — autosomalnie dominujące; AR — autosomalnie recesywne

Tabela XLVII. Definicje zespołu metabolicznego u dzieci według *International Diabetes Federation 2007*

Wiek	Kryteria
< 10. rż.	Nie należy rozpoznawać zespołu metabolicznego. Wskazane rozszerzenie diagnostyki w grupach ryzyka
10.–15. rż. (< 16. rż.)	Obwód talii ≥ 90 . cc lub $\geq$ punktu odcięcia dla dorosłych + 2 lub więcej z kryteriów: • TTG ≥ 150 mg/dl • HDL < 40 mg/dl • SCT/RCT > 90 . cc • glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2
≥ 16 . rż.	Kryteria jak u dorosłych: Obwód talii ≥ 94 cm u chłopców i 80 cm u dziewcząt + 2 z poniższych kryteriów: • TTG > 150 mg/dl • HDL < 40 mg/dl u chłopców i < 50 mg/dl u dziewcząt • SCT ≥ 130 i/lub RCT ≥ 85 mmHg, lub leczenie hipotensyjne • glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2

HDL (high density lipoprotein) — lipoproteiny o dużej gęstości; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze; TTG (triglycerides) — triglicerydy

terystyczna jest tendencja do większych stężeń kwasu moczowego. Ryzyko powikłań narządowych wiąże się z nasileniem zaburzeń metabolicznych i ilością tkanki tłuszczowej trzewnej ocenianej jako obwód talii.

9.11.1. Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Podstawowe znaczenie ma leczenie niefarmakologiczne składające się zarówno z modyfikacji diety, jak i aktywności fizycznej, która powinna być codzienna i zajmować 60–90 minut umiarkowanego do intensywnego wysiłku fizycznego. Nie ma przeciwwskazań do uprawiania określonych rodzajów sportu/wysiłku fizycznego. Postępowanie dietetyczne nie różni się od stosowanego w prewencji i leczeniu otyłości. Poza ograniczeniami obejmującymi objętość, skład i kaloryczność posiłków, istotne jest radykalne zmniejszenie spożycia soli kuchennej. W praktyce oznacza to rezygnację z dosalania potraw.

Leczenie farmakologiczne należy rozważyć u dzieci z NT pierwotnym 1. stopnia, u których pomimo 6–12-miesięcznej próby leczenia niefarmakologicznego nie uzyskano efektów. Leczenie farmakologiczne jest natomiast wskazane u dzieci z NT pierwotnym 2. stopnia i/lub z uszkodzeniem narządowym. Ze względu na towarzyszące zaburzenia metaboliczne i mechanizm działania (wzrost obwodowego oporu naczyniowego) nie zaleca się stosowania β -adrenolityków i diuretyków jako leków I i II rzutu. Lekami preferowanymi są ACE-I, ARB i dhp blokery kanału wapniowego. U dziewcząt po okresie dojrzewania

niestosujących antykoncepcji zamiast leków blokujących układ RAA można zalecić nowe leki β -adrenolityczne o działaniu naczyniorozszerzającym, które nie mają niekorzystnych działań metabolicznych i zwiększających obwodowy opór naczyniowy, oraz dhp blokery kanału wapniowego. Ze względu na związek między ryzykiem powikłań narządowych a zaburzeniami metabolicznymi i otyłością trzewną w monitorowaniu efektów leczenia zaleca się, poza oceną CT i uszkodzenia narządowego, wykonywanie regularnych pomiarów antropometrycznych (masa ciała, obwód talii).

9.12. Nadciśnienie tętnicze u dzieci z cukrzycą

W Polsce obecnie na cukrzycę typu 1 choruje około 205 000 osób, z czego około 20 000 stanowią dzieci i młodzież. Ponadto w ciągu ostatnich 25 lat zaobserwowano czterokrotny wzrost zapadalności na tę chorobę. Wraz ze wzrostem częstości występowania nadwagi i otyłości w populacji polskiej rośnie również liczba dzieci z cukrzycą typu 2.

Na podstawie nielicznych badań, w których rozpoznanie opierało się na ogólnie przyjętej pediatrycznej definicji, częstość NT u dzieci z cukrzycą typu 1 szacuje się na 4–7%, podczas gdy powikłanie to dotyczy aż 23–40% młodych pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgodnie z patogenezą cukrzycy typu 2 w tej grupie chorych stwierdza się też większe nasilenie zaburzeń metabolicznych i zespołu metabolicznego. Pomimo iż problem NT dotyczy najczęściej pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, jego występowanie u dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę typu 1 jest coraz bardziej powszechnym problemem klinicznym. Nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko rozwoju powikłań mikro- i makro-naczyniowych, choroby sercowo-naczyniowej oraz cukrzycowej choroby nerek, które stanowią główną przyczynę chorobowości i śmiertelności wśród chorych z cukrzycą typu 1 i 2.

9.12.1. Patogeneza nadciśnienia tętniczego u dzieci z cukrzycą

Patogeneza NT u dzieci z cukrzycą typu 1 nie jest do końca wyjaśniona. Porównanie obrazu klinicznego dzieci z pierwotnym NT oraz dzieci z cukrzycą typu 1 i NT wskazuje na udział wspólnych mechanizmów patogenetycznych, takich jak nadwaga i otyłość, zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej i związanej z nimi insulinooporności. Dodatkowo znaczenie ma gorsza kontrola wyrównania cukrzycy i stosowanie większych dawek insuliny. Podobnie jak w populacji ogólnej u dzieci z cukrzycą typu 1 obserwuje się istotny wzrost częstości występowania NT od okresu pokwitania. U chorych na

cukrzycę typu 1 stwierdza się również zaburzenia dobowego profilu CT w postaci braku spadku CT w godzinach nocnych oraz szybki i znaczący wzrost w godzinach porannych, bezpośrednio po przebudzeniu (*morning blood pressure surge*). Związek podwyższonego CT i zaburzeń dobowego rytmu CT z wczesnymi markerami uszkodzenia nerek sugeruje zarówno udział mechanizmów nerkowych, jak i ośrodkowej regulacji CT. W rozwoju zaburzeń kontroli CT u chorych na cukrzycę biorą również udział zaburzenia metaboliczne wynikające z przewlekłej hiperglikemii prowadzące do arteriosklerozy i zwiększenia sztywności tętnic.

Mimo że niewydolność nerek w przebiegu cukrzycowej choroby nerek pojawia się zwykle dopiero po wielu latach choroby, to wczesne stadia cukrzycowej choroby nerek, charakteryzujące się zwiększoną albuminurią, obserwuje się również w populacji pediatrycznej. Uszkodzenie nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 u młodocianych jest bezpośrednio związane z podwyższonymi wartościami CT, a skuteczne leczenie hipotensyjne spowalnia postęp tego powikłania.

U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 NT przy rozpoznaniu cukrzycy występuje u 12–25% chorych i wiąże się z zaburzeniami wynikającymi z insulinooporności i towarzyszącej otyłości brzusznej. Ponadto u chorych na cukrzycę typu 2 częściej obserwuje się aterogenną dyslipidemię prowadzącą do wczesnego występowania zwiększonej sztywności naczyń, a u pacjentów ze znaczną otyłością dochodzi do uszkodzenia nerek jeszcze przed pojawieniem się jawnej klinicznie cukrzycy typu 2. U części chorych przy rozpoznaniu choroby stwierdza się podwyższone wydalanie albumin z moczem. Współistnienie NT i innych cech zespołu metabolicznego sprzyja częstszemu i wcześniej występującemu niż w cukrzycy typu 1 rozwojowi choroby sercowo-naczyniowej oraz nefropatii. Z tego powodu u pacjentów z cukrzycą typu 2 konieczne jest kompleksowe leczenie wszystkich zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym.

9.12.2. Diagnostyka nadciśnienia tętniczego u dzieci z cukrzycą

Pomiary CT u dzieci i młodzieży z cukrzycą powinny być wykonywane podczas każdej wizyty, a u dzieci poniżej 7. rz. — co najmniej 2 razy w roku. U nastolatków powyżej 12. rz. z cukrzycą typu 1 za nieprawidłowe CT uznaje się wartości powyżej 95. cc lub powyżej 130/80 mm Hg niezależnie od wartości 95 cc. W celu potwierdzenia NT zaleca się wykonanie całodobowego ABPM.

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej u dzieci chorujących na cukrzycę zalecana jest redukcja CT do co najmniej 90. cc dla wieku, płci i wzrostu lub do wartości 120/80 mm Hg i niższej niezależnie od wieku.

Obniżenie CT prowadzi do regresji uszkodzenia narządowego, ale zbyt intensywne leczenie i obniżenie RCT poniżej 60 mm Hg może upośledzić przepływ w tętnicach wieńcowych.

Diagnostykę w kierunku wtórnego NT należy przeprowadzić zgodnie z zasadami przedstawionymi wcześniej.

9.12.3. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą

Leczenie NT u młodych pacjentów z cukrzycą powinno obejmować modyfikację stylu życia, prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz terapię farmakologiczną. Istotną rolę odgrywa leczenie niefarmakologiczne obejmujące normalizację masy ciała (BMI < 90. cc dla płci i wieku), regularną aktywność fizyczną (umiarkowana do intensywnej > 1 godziny dziennie) oraz dietę niskosodową (tab. XLVIII).

Lekami rekomendowanymi u dzieci i młodzieży z NT i cukrzycą są ACE-I, natomiast w przypadku ich nietolerancji stosuje się ARB. Leczenie hipotensyjne u dzieci z cukrzycą jest równoznaczne z leczeniem renoprotekcyjnym i opiera się na podobnych zasadach. Efektywna farmakoterapia stosowana u pacjentów z nefropatią cukrzycową przedłuża okres rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Leczenie przy użyciu ACE-I u młodzieży wiąże się z wieloletnią

Tabela XLVIII. Zasady leczenia hipotensyjnego u dzieci z cukrzycą

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

*normalizacja masy ciała (BMI < 90. cc) oraz aktywność fizyczna > 1 godziny dziennie. Zaleca się monitorowanie efektów terapii pomiarami domowymi i ABPM z uwzględnieniem oceny nocnego spadku ciśnienia. ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin-receptor blocker*) — bloker receptora angiotensyny II; CT — ciśnienie tętnicze

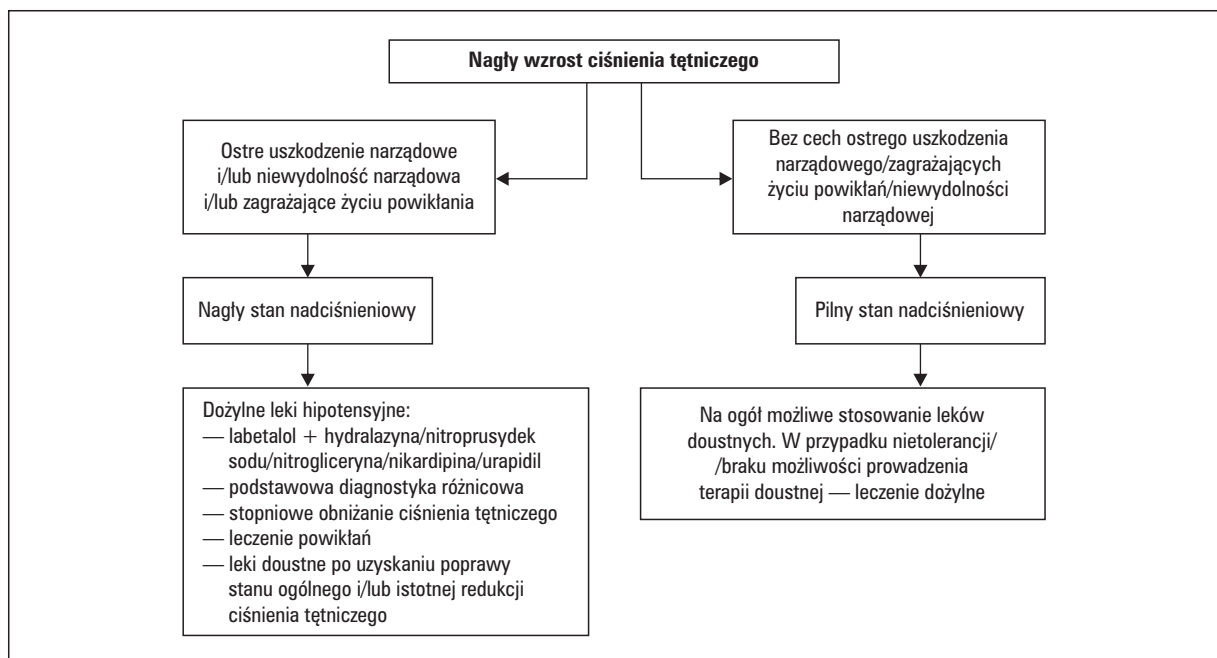
terapią, co może wywołać wiele efektów niepożądanych, takich jak kaszel, hiperkaliemia, bóle głowy, impotencja oraz ryzyko odczynów pseudoalergicznym. Należy także pamiętać o możliwych i poważnych komplikacjach dla płodu, co jest istotnym potencjalnym problemem podczas terapii nastoletnich dziewczyn.

U jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą typu 2 monoterapia z zastosowaniem ACE-I lub ARB jest nieskuteczna. Chorzy ci wymagają terapii skojarzonej (lekami drugiego rzutu są dhp antagoniści wapnia, a następnie β -adrenolityki o działaniu wazodylatacyjnym i ewentualnie diuretyki tiazydopodobne).

9.13. Nadciśnienie tętnicze z nagłymi i pilnymi wskazaniami do leczenia

W wieku rozwojowym nagłe stany nadciśnieniowe są praktycznie w 100% spowodowane wtórnym NT, w tym w przebiegu ostrych schorzeń nerek (ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół hemolityczno-mocznicowy). Pilne stany nadciśnieniowe związane z nagłym wzrostem CT obserwowane są również u dzieci z pierwotnym NT. Postępowanie w nagłych i pilnych stanach nadciśnieniowych oceniano w opisach przypadków i seriach przypadków. Nie zostało natomiast poddane ocenom w kontrolowanych badaniach klinicznych, a zalecenia zawarte w stanowiskach towarzystw naukowych (ESH 2009, 2016 i 4. *Raport*, AAP 2017) opierają się na opiniach eksperckich (ryc. 12). Zaleca się, aby leczenie chorych

z nagłym stanem nadciśnieniowym prowadzone było w warunkach sali intensywnego nadzoru, z zapewnionym monitorowaniem EKG, CT, oddychania (pulsoksymetr), bilansu płynów i dostępem dożylnym. Ciśnienie tętnicze należy mierzyć co 15 minut, aż do obniżenia go o 30% wartości wyjściowych. U wszystkich pacjentów z nagłym i pilnym stanem nadciśnieniowym rekomenduje się ocenę parametrów biochemicznych krwi, w tym ocenę czynności nerek, jonogramu, gazometrii żyłnej, a w przypadkach, w których nieznana jest etiologia nadciśnienia — przeprowadzenie wstępnej diagnostyki różnicowej obejmującej wykonanie USG nerek z oceną przepływu krwi w tętnicach nerkowych i ECHO z określeniem masy lewej komory. Pomiar CT w kolejnych godzinach leczenia mogą odbywać się co 30–60 minut w zależności od stanu chorego. Ogólne zasady leczenia nagłego stanu nadciśnieniowego u dzieci i młodzieży opierają się na stopniowym, kontrolowanym obniżaniu CT. Zaleca się obniżenie CT w czasie 6–8 godzin o 25–30% planowanej redukcji ciśnienia, i o następne 30% w czasie kolejnych 24–36 godzin. Wartości prawidłowe (< 90.–95. cc) należy osiągnąć po upływie 72–96 godzin. W leczeniu nagłych stanów nadciśnieniowych stosuje się preparaty dożylne. Dobór leków hipotensyjnych zależy od etiologii NT. W nagłym stanie nadciśnieniowym zaleca się podanie leku z grupy dożylnych β -adrenolityków (labetalol, esmolol) i leku rozszerzającego naczynia obwodowe (hydralazyna, nitroprusydek sodu lub



Rycina 12. Schemat postępowania w przypadku nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży

Tabela XLIX. Leki hipotensyjne stosowane w stanach nagłych

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Uwagi
Labetalol	Bolus: 0,2–1 mg/kg mc./dawkę, maks. 40 mg/kg mc./dawkę Wlew: 0,25–3 mg/kg mc./godz.	Przeciwwskazania: astma, niewydolność serca, cukrzyca Może powodować hiperkaliemię i hipoglikemię Nie powoduje odruchowej tachykardii Początek działania: 5–10 min
Fentolamina	Bolus: 0,05–0,1 mg/kg mc./dawkę, maks. 5 mg/dawkę	Może powodować tachykardię Lek z wyboru w przełomie adrenergicznym Początek działania: 1–2 min
Furosemid	Bolus: 0,5–5 mg/kg mc./dawkę	Konieczność monitorowania stężenia potasu (może powodować hipokaliemię), użyteczny w nadciśnieniu z przewodnieniem Początek działania: 5–10 min
Hydralazyna	Bolus: 0,2–0,6 mg/kg mc., maks. 20 mg/dawkę <i>i.v. lub i.m.</i>	Często występuje odruchowa tachykardia, retencja płynów, bóle głowy Przy podaży <i>i.v.</i> bolusy co 4 godz. Konieczne równoczesne zastosowanie furosemidu Początek działania: 10–20 min
Nitroprusydek sodu	Wlew: 0,5–8 µg/kg mc./min	W przypadku długotrwałego stosowania lub współistniejącej niewydolności nerek lub wątroby może dojść do zatrucia cyjanami Konieczność monitorowania stężenia cyjanoków przy długotrwałym (> 48 godz.) stosowaniu Początek działania: 1–2 min
Nitrogliceryna	Wlew: 0,1–2 µg/kg mc./min	Może powodować methemoglobinemię; efekt naczyniorozszerzający dotyczy głównie łóżyska żylnego — skuteczna w niewydolności serca, ograniczona skuteczność u dzieci Początek działania: 2–5 min
Esmolol	Wlew: 100–500 µg/kg mc./min, maks. 1000 µg/kg mc./min	Może powodować bradykardię Przeciwwskazania: astma, niewydolność serca Działa bardzo krótko. Początek działania: 1–2 min
Nikardipina	Bolus: 30 µg/kg mc., maks. 2 mg/dawkę Wlew: 0,5–4 µg/kg mc./min	Może powodować odruchową tachykardię Początek działania: 5–10 min
Enalaprilat	Bolus: 5–10 µg/kg mc./dawkę, maks. 1,2 mg/dawkę	Może spowodować długotrwałą hipotensję, hiperkaliemię lub ostrą niewydolność nerek Ograniczone wskazania Początek działania: 15–30 min

i.v. (intravenous) — dożylnie

nitrogliceryna). Ze względu na retencję płynów spowodowaną obwodową wazodylatacją w przypadkach przedłużonej terapii zalecane jest dodanie diuretyku. Leczenie doustne powinno zostać wdrożone z chwilą osiągnięcia poprawy stanu ogólnego. W przypadkach przełomu nadciśnieniowego w przebiegu ostrej lub przewlekłej choroby nerek (pacjenci dializowani) podstawowe znaczenie ma kontrola wolemii i usunięcie nadmiaru płynów dializoterapią, a u dzieci z zachowanym przesączaniem kłębuszkowym — diuretykami pętlowymi. W nagłych stanach nadciśnieniowych spowodowanych mikroangiopatią wskazane jest dodanie leku blokującego układ RAA.

W stanach pilnych na ogół możliwe jest stosowanie leków doustnych. W czasie pierwszych 6 godzin należy obniżyć CT o 30%, a w czasie kolejnych 36–48 godzin stopniowo obniżać je aż do osiągnięcia wartości prawidłowych. Schemat postępowania

w przypadku nagłego wzrostu CT przedstawiono na rycinie 12, a dawkowanie leków stosowanych ze wskazań doraźnych oraz ich działania niepożądane i przeciwwskazania w tabelach XLIX i L. U dzieci z pilnymi stanami nadciśnieniowymi i dzieci z nagłym wzrostem CT, u których możliwe jest podanie preparatów doustnych, zalecane jest wdrożenie leków o szybkim czasie działania i rozpoczęcie przewlekłej terapii hipotensyjnej (tab. LI).

Inne wybrane postaci NT przedstawiono w tabeli LII.

9.14. Nadciśnienie tętnicze u noworodków

Częstość NT u noworodków wynosi około 0,2–0,3%. Jest jednak znacznie większa (0,81–9%) wśród noworodków urodzonych przedwcześnie oraz w przypadku istnienia dodatkowych czynników ryzyka (cewnikowanie naczyń pępowinowych, przetrwały

Tabela L. Doustne leki hipotensyjne stosowane w stanach pilnych

Kaptopril	0,1–0,2 mg/kg mc./dawkę, maks. 6 mg/kg mc./dobę	Konieczność monitorowania stężenia potasu i kreatyniny Początek działania: 10–20 min
Klonidyna	2–5 µg/kg mc./dawkę, maks. 10 µg/kg mc./dawkę	Działania niepożądane: suchość w ustach, sedacja Początek działania: 30–60 min
Amlodipina	0,06–0,3 mg/kg mc./dawkę, maks. 5–10 mg/dawkę	Działania niepożądane: zawroty głowy, odruchowa tachykardia Początek działania: 1–2 godz.
Doksazosyna*	1 mg/dawkę, maks. 4 mg/dobę	Działania niepożądane: zawroty głowy, hipotonia ortostatyczna Początek działania: 1–2 godz.
Prazosyna*	0,05–0,1 mg/kg mc./dobę w 3 dawkach, maks. 0,5 mg/kg mc./dobę	Działania niepożądane: zawroty głowy, nudności, hipotonia ortostatyczna Początek działania: 1–2 godz.
Propranolol*	1 mg/kg mc./dobę w 2–3 dawkach, maks. 4 mg/kg mc./dobę do 640 mg/dobę	Przeciwwskazania: astma, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, cukrzyca Działania niepożądane: bradykardia, skurcz oskrzeli, hipotonia, objawy zespołu Raynauda Początek działania: 1–2 godz.

* Leki zalecane w nadciśnieniu adrenergicznym (*pheochromocytoma/paraganglioma/neuroblastoma*). W takich przypadkach należy obniżyć ciśnienie α -blokerami (doksazosyna, prazosyna), a następnie włączyć β -bloker (propranolol)

Tabela LI. Rekomendowane dawki doustnych leków hipotensyjnych u dzieci

Grupa leków	Lek	Dawka początkowa	Liczba dawek/dobę	Dawka maksymalna
Antagoniści receptora aldosteronu	Eplerenon	25–50 mg/dobę	1–2	100 mg/dobę
	Spironolakton	1 mg/kg mc./dobę	1–2	3,3 mg/kg mc./dobę do 100 mg/dobę
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Benazepril	0,2 mg/kg mc./dobę do 10 mg/dobę	1	0,6 mg/kg mc./dobę do 40 mg/dobę
	Kaptopril	0,3–0,5 mg/kg mc./dawkę	2–3	6 mg/kg mc./dobę do 450 mg/dobę
	Enalapril	0,08–0,6 mg/kg mc./dobę	1–2	40 mg/dobę
	Fosinopril	0,1–0,6 mg/kg mc./dobę lub 5–10 mg/dobę	1	40 mg/dobę
	Lisinopril	0,08–0,6 mg/kg mc./dobę do 5 mg/dobę	1	0,6 mg/kg mc./dobę do 40 mg/dobę
	Quinapril	5–10 mg/dobę	1	80 mg/dobę
	Ramipril	2,5–6 mg/dobę (6 mg/m ² /dobę)	1	20 mg/dobę
Blokery receptora 1 angiotensyny II	Kandesartan	0,16–0,5 mg/kg mc./dobę, maks. 4 mg/dobę	1	32 mg/dobę
	Irbesartan	75–150 mg/dobę	1	300 mg/dobę
	Losartan	0,75 mg/kg mc./dobę, maks. 50 mg/dobę	1	1,4 mg/kg mc./dobę do 100 mg/dobę
	Walsartan	0,4 mg/kg mc./dobę	1	40–80 mg/dobę
	Olmesartan	2,5 mg/dobę	1	40 mg/dobę
Inhibitory reniny	Aliskiren	2 mg/kg mc./dobę	1	6 mg/kg mc./dobę do 600 mg/dobę
Blokery receptorów α- i β-adrenergicznych	Labetalol	1–3 mg/kg mc./dobę	2	10–12 mg/kg mc./dobę do 1,2 g/dobę
	Karwedilol	0,1 mg/kg mc./dawkę do 12,5 mg/dawkę	2	0,5 mg/kg mc./dawkę do 50 mg/dobę
Blokery receptorów β-adrenergicznych	Atenolol	0,5–1 mg/kg mc./dobę	1–2	2 mg/kg mc./dobę do 100 mg/dobę
	Bisoprolol/Hydrochlorotiazyd	0,04 mg/kg mc./dobę do 2,5/6,25 mg/dobę	1	10/6,25 mg/dobę
	Metoprolol	0,5–1,0 mg/kg mc./dobę	1–2	2 mg/kg mc./dobę
	Propranolol	1 mg/kg mc./dobę	2–3	4 mg/kg mc./dobę do 640 mg/dobę

Tabela LI. Rekomendowane dawki doustnych leków hipotensyjnych u dzieci

Grupa leków	Lek	Dawka początkowa	Liczba dawek/dobę	Dawka maksymalna
Blokery kanałów wapniowych	Amlodipina	0,06–0,3 mg/kg mc./dobę	1	5–10 mg/dobę
	Felodipina	2,5 mg/dobę	1	10 mg/dobę
	Isradipina	0,05–0,15 mg/kg mc./dawkę	3–4	0,8 mg/kg mc./dobę do 20 mg/dobę
	Nifedipina (o wolnym uwalnianiu)	0,25–0,5 mg/kg mc./dobę	1–2	3 mg/kg mc./dobę do 120 mg/dobę
Agoniści receptorów α-adrenergicznych działający ośrodkowo	Klonidyna	2–5 μ g/kg mc./dawkę	2	10 μ g/kg mc./dawkę
	Metildopa	5 mg/kg mc./dobę	2–3	40 mg/kg mc./dobę do 3 g/dobę
Diuretyki	Amilorid	0,4–0,6 mg/kg mc./dobę	1	20 mg/dobę
	Chlortalidon	0,3 mg/kg mc./dobę	1	2 mg/kg mc./dobę do 50 mg/dobę
	Furosemid	0,5–2,0 mg/kg mc./dawkę	1–2	6 mg/kg mc./dobę
	Hydrochlortiazyd	0,5–1 mg/kg mc./dobę	1	3 mg/kg mc./dobę
	Triamteren	1–2 mg/kg mc./dobę	2	3–4 mg/kg mc./dobę do 300 mg/dobę
Antagoniści receptorów α-adrenergicznych działający obwodowo	Doksazosyna	1 mg/dobę	1	4 mg/dobę
	Prazosyna	0,05–0,1 mg/kg mc./dobę	3	0,5 mg/kg mc./dobę
	Terazosyna	1 mg/dobę	1	20 mg/dobę
Wazodylatatory	Hydralazyna	0,75 mg/kg mc./dawkę	4	7,5 mg/kg mc./dobę do 200 mg/dobę
	Minoksidil	0,2 mg/kg mc./dawkę	1–3	50–100 mg/dobę

przewód tętniczy, krwawienie dokomorowe) i chorób towarzyszących (40% noworodków z przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną). Nadciśnienie tętnicze u noworodków ma z zasady charakter wtórny i jest związane głównie z patologią nerek, z przewagą chorób naczyniowo-nerkowych, ale istotną rolę odgrywają również przyczyny jatrogenne.

Pomimo licznych danych na temat prawidłowych wartości CT u noworodków w zależności od zastosowanej metody pomiaru definicja NT w tej grupie wiekowej nadal opiera się na wartościach centylowych pochodzących z 2. Raportu Task Force (1986 r.) i opracowanych na podstawie pomiaru sfigmomanometrem (tab. LIII). Zgodnie z wytycznymi rozpoznanie NT u noworodków opiera się na 3-krotnym stwierdzeniu wartości SCT utrzymujących się powyżej 95. cc dla danego wieku kalendarzowego. U wcześniaków wartości SCT należy odnieść do wieku ciążowego. Pomimo wielu zastrzeżeń metodologicznych i faktu, że obecnie stosowane są prawie wyłącznie pomiary oscylometryczne, normy podane w 2. Raporcie są praktyczne i łatwe do stosowania. W tabeli LIV przedstawiono wyniki kompilacji wcześniejszych norm CT, uwzględniające wartości 95. i 99. cc SCT, RCT i MAP dla dzieci w 2. tygodniu życia w zależności od wieku ciążowego.

Ze względu na częste uzyskiwanie niemiarodajnych wyników, w tym wyników fałszywie dodatnich (do 41% u dzieci do 12. mż.) i związane z tym narażenie na niepotrzebną diagnostykę i ewentualne leczenie, nie zaleca się pomiaru CT u zdrowych noworodków. Wskazania do pomiaru CT i diagnostyki w kierunku NT dotyczą noworodków urodzonych przedwcześnie, z towarzyszącymi wadami wrodzonymi i schorzeniami skojarzonymi z występowaniem NT oraz noworodków wymagających hospitalizacji. Zaleca się wykonywanie pomiaru CT w odpowiednich warunkach i z zachowaniem zasad przedstawionych w tabeli LV. U noworodków, niemowląt i małych dzieci nie powinno się wykonywać pomiaru metodą osłuchową ze względu na trudności techniczne i częściej występujący efekt białego fartucha w porównaniu z pomiarem automatycznym. Pomiar CT automatyczną metodą oscylometryczną jest obciążony ryzykiem błędnego stwierdzenia podwyższonych wartości CT w pierwszym pomiarze. W przypadku wskazań do pomiaru CT w tych grupach wiekowych, jeśli wynik pierwszego pomiaru jest nieprawidłowy, zaleca się wykonanie w krótkich odstępach czasu wielokrotnych kolejnych pomiarów (metodą automatyczną).

Zasady diagnostyki różnicowej i oceny powikłań narządowych NT u noworodka nie różnią się od

Tabela LII. Wybrane przyczyny nadciśnienia tętniczego wtórnego

Choroby nerek	Kłębuszkowe zapalenia nerek Śródmiąższowe zapalenia nerek Torbielowatość nerek Wady układu moczowego Wodonercze Popromienne zapalenie nerek Naczyniowo-nerkowe (w tym zapalenia naczyń) Guzy wydzielające reninę Przyczyny obturacyjne (kamienie, guzy, zwężenie podmiędniczkowe) Nefropatia cukrzycowa Nadciśnienie po przeszczepieniu nerki	Związane z lekami i środkami chemicznymi, zaburzeniami jonowymi	Inhibitory mTOR (cyklosporyna, takrolimus) Erytropoetyna Doustne leki antykoncepcyjne (estrogeny, progesteron) Glikokortykosteroidy Mineralokortykoidy Sympatykomimetyki Inhibitory MAO Leki przeciwdepresyjne (SSRI, TLPD) Buspiron Modafinil Karbamazepina Metylofenidat Niesteroidowe leki przeciwzapalne Przedawkowanie witaminy D Hiperkalcemia Teofilina Amfetamina i jej pochodne (efedryna, pseudo-efedryna) Kokaina Heroina Żeń-szeń Metale ciężkie Leki onkologiczne (przeciwciała anti-VEGF, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl)
Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego	Pierwotny hiperaldosteronizm Wady metabolizmu mineralokortykoidów Wrodzony przerost nadnerczy Zespół Cushinga Guz chromochłonny Nadczynność przytarczyc Akromegalia Nadczynność tarczycy Niedoczynność tarczycy Zespół rakowiaka	Hipertrofia	Niewydolność nerek Niewydolność serca SIADH
Choroby układu krążenia	Koarktacja aorty Niedomykalność aortalna Zespół aorty brzusznej	Obturacyjny bezdech senny	Otyłość Przerost migdałka gardłowego i migdałków podniebiennych Wady anatomiczne twarzoczaszki
Choroby układu krwiotwórczego	Niedokrwistość Polycytemia	Nadciśnienie syndromiczne	Zespół Turnera Zespół Marfana Zespół Klinefeltera Zespół Downa Zespół Klippa-Trenaunaya-Webera Zespół Feuersteina-Mimsa Zespół von Hippa-Lindaua Zespół Recklinghausena Zespół Klippa-Feila Zespół Alagille'a Stwardnienie guzowate Zespół Ehlersa-Danlosa
Choroby układu nerwowego	Porfiria Neuropatia wegetatywna Wzmoczone ciśnienie śródczaszkowe Krwak podtorebkowy Tetraplegia Zespół Guillaina-Barrégo Uraz mózgu Guz mózgu	Nadciśnienie monogenowe	Zespół Liddle'a Zespół rzekomego nadmiaru mineralokortykoidów Pseudohipoaldosteronizm typu II Mutacja receptora MR Hiperaldosteronizm rodzinny typu I-IV Niedobór 17 α -hydroksylazy steroidowej Rodzinna oporność na glikokortykosteroidy Brachydaktylia z nadciśnieniem tętniczym
Nowotwory	Guz Wilmsa Nerzaka mezoblastyczny Neuroblastoma Guzy QUN		
Ostry stres	Oparzenia Hipoglikemia Hipoksja Okres okołoperacyjny Psychogenna hiperwentylacja Abstynencja u osób uzależnionych od alkoholu i substancji psychoaktywnych		
Nadciśnienie indukowane ciążą	Stan przedrzucawkowy Rzucawka		
Zmniejszenie oporu naczyniowego	Przetoki tętniczo-żyłne Choroba Pageta Beri-beri		

QUN — ośrodkowy układ nerwowy; MAO — monoaminooksydaza; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; TLPD — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) — zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny

Tabela LIII. Normy 95. centyla (cc) skurczowego ciśnienia tętniczego (SCT) dla noworodków i niemowląt

Wiek	Wartości 95. cc SCT w pierwszym roku życia [mm Hg]	
	Chłopcy	Dziewczynki
Do 7. dz.	96	96
8.–30. dz.	104	104
1. mż.	104	104
2. mż.	109	106
3. mż.	110	108
4. mż.	110	109
5. mż.	110	112
6.–12. mż.	110	113

Tabela LV. Protokół pomiaru ciśnienia tętniczego u noworodka

1. Pomiar aparatem oscylometrycznym
2. 1,5 godziny po karmieniu lub interwencji medycznej
3. Leżąca pozycja dziecka — na brzuchu lub na plecach
4. Odpowiedni dobór mankietu
5. Pomiar CT na prawym ramieniu
6. Wcześniejsze założenie mankietu i pomiar CT po 15 minutach spokojnego odpoczynku dziecka
7. Pomiar CT we śnie lub spokojnym czuwaniu
8. Trzy prawidłowo wykonane pomiary CT w odstępach 1–2-min

CT — ciśnienie tętnicze

zasad postępowania w starszych grupach wiekowych (tab. LVI).

9.14.1. Leczenie nadciśnienia tętniczego u noworodków

Ze względu na brak długoterminowych, randomizowanych badań oceniających skuteczność leczenia hipotensyjnego u noworodków większość zaleceń to zalecenia eksperckie opierające się na obserwacjach klinicznych. Zgodnie z nimi nie należy rozpoczynać leczenia u bezobjawowego noworodka, u którego wartości CT mieszczą się między 95. a 99. cc. Wdrożenie farmakoterapii jest uzasadnione w przypadku stwierdzenia wartości CT przekraczających 99. cc lub w przypadku wystąpienia powikłań narządowych przy ciśnieniu tętniczym przekraczającym 95. cc. Ogólna zasada dotycząca farmakoterapii u noworodków i niemowląt sprowadza się do doboru leku w zależności od potencjalnej etiologii choroby i towarzyszących zaburzeń, a leczenie należy rozpoczynać od najmniejszych możliwych dawek preparatu. Najbezpieczniejszym sposobem leczenia jest dożylna podanie leków o krótkim czasie działania (tab. LVII). Doustna terapia hipotensyjna zarezerwowana jest dla noworodków w dobrym stanie ogólnym (tab. LVIII).

Tabela LIV. Wartości 95. i 99. centyla (cc) ciśnienia tętniczego w 2. tygodniu życia u noworodków urodzonych od 26. do 44. tygodnia ciąży

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

RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; Hbd (*hebdomas graviditatis*) — tydzień ciąży; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela LVI. Kryteria rozpoznawania uszkodzenia narządowego u noworodków

Parametry uszkodzenia narządowego	Kryteria rozpoznawania uszkodzenia narządowego
Badanie dna oka	Zmiany o typie III i IV° wg klasyfikacji Keitha-Wagenera-Barkera
Mikroalbuminuria	Brak norm
Pomiar cIMT tętnic szyjnych	Brak norm, trudne technicznie
Cechy kardiomiopatii i aortopatii nadciśnieniowej: - upośledzenie czynności skurczowej bez poszerzenia lewej komory - przerost lewej komory serca - pośrednie wykładniki upośledzenia czynności rozkurczowej lewej komory — poszerzenie lewego przedsionka - poszerzenie aorty wstępującej	- frakcja wyrzutowa < 60% - frakcja skracania < 28% - masa lewej komory serca > $47,4 \pm 6,2 \text{ g/m}^2$ - wymiar lewego przedsionka > $1,89 \pm 0,27 \text{ cm}$ - wymiar aorty wstępującej > $1,04 \pm 0,2 \text{ cm}$

cIMT (carotid intima-media thickness) — błona środkowa-błona wewnętrzna tętnic szyjnych wspólnych

Tabela LVII. Dożylnie leki hipotensyjne stosowane u noworodków

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Uwagi
Diazoksyd	2–5 mg/kg mc./dawkę Szybki wlew dożylny	Powolny wlew jest nieskuteczny, może spowodować gwałtowną hipotensję Obecnie nie jest stosowany rutynowo ze wskazań hipertensjologicznych
Enalaprilat	$15 \pm 5 \mu\text{g/kg mc.}/dawkę$ Powtarzać co 8–24 godz. Iniekcje co 5–10 min	Może spowodować długotrwałą hipotensję lub ostrą niewydolność nerek Zastosowanie ograniczone ze względu na wymienione działania niepożądane
Esmolol	Wlew: $100\text{--}300 \mu\text{g/kg mc.}/\text{min}$	Lek krótkodziałający, konieczny stały wlew i.v.
Hydralazyna	Wlew: $0,75\text{--}5,0 \mu\text{g/kg mc.}/\text{min}$ Bolus: $0,15\text{--}0,6 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$	Często występuje tachykardia, przy podaży w postaci bolusów odstępy co 4 godz.
Labetalol	Wlew: $0,25\text{--}3,0 \text{ mg/kg mc.}/\text{godz.}$ Bolus: $0,2\text{--}1,0 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$	Przeciwwskazania: niewydolność serca, dysplazja oskrzelowo-płucna
Nikardipina	Wlew: $1\text{--}3 \mu\text{g/kg mc.}/\text{min}$	Może powodować odruchową tachykardię
Nitroprusydek sodu	Wlew: $0,5\text{--}10 \mu\text{g/kg mc.}/\text{min}$	W przypadku długotrwałego stosowania lub współistniejącej niewydolności nerek może dojść do zatrucia cyjanami

i.v. (intravenous) — dożylnie

Tabela LVIII. Doustne leki hipotensyjne stosowane u noworodków

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Odstępy między dawkami	Uwagi
Kaptopril	< 6. mż.: $0,01\text{--}0,5 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$, maks. $6 \text{ mg/kg mc.}/dobę$	$3 \times$ na dobę	Lek z wyboru u większości noworodków. Konieczność monitorowania stężenia potasu i kreatyniny
Klonidyna	$5\text{--}10 \mu\text{g/kg}/dobę$, maks. $25 \mu\text{g/kg}/dobę$	$2\text{--}3 \times$ na dobę	Skutkiem ubocznym jest suchość w ustach, podsypanie oraz zaparcia. W przypadku nagłego odstawienia powoduje nadciśnienie z odbicia
Hydralazyna	$0,25\text{--}1,0 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$, maks. $7,5 \text{ mg/kg mc.}/dobę$	$3\text{--}4 \times$ na dobę	Częstym działaniem niepożądanym jest tachykardia i retencja płynów
Isradipina	$0,05\text{--}0,15 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$, maks. $0,8 \text{ mg/kg mc.}/dobę$	$4 \times$ na dobę	Skuteczna w nagłym i przewlekłym nadciśnieniu tętniczym
Amlodipina	$0,1\text{--}0,3 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$, maks. $0,6 \text{ mg/kg mc.}/dobę$	$2 \times$ na dobę	Rzadziej powoduje hipotensję niż isradipina
Minoksidil	$0,1\text{--}0,2 \text{ mg/kg mc.}/dawkę$	$2\text{--}3 \times$ na dobę	Najsilniejszy doustny wazodylator. Skuteczny w opornym nadciśnieniu tętniczym

Tabela LVIII. Doustne leki hipotensyjne stosowane u noworodków

Leki hipotensyjne	Dawkowanie	Odstępy między dawkami	Uwagi
Propranolol	0,5–1,0 mg/kg mc./dawkę	3 × na dobę	Maksymalna dawka zależy od częstości rytmu serca Jeśli nie występuje bradykardia, dawka może być zwiększona do 8–10 mg/kg mc./dobę Przeciwwskazany w przypadku dysplazji oskrzelowo-płucnej
Labetalol	1,0 mg/kg mc./dawkę, maks. 10 mg/kg mc./dobę	2–3 × na dobę	Przeciwwskazany w przypadku dysplazji oskrzelowo-płucnej Konieczność monitorowania częstości rytmu serca
Spironolakton	0,5–1,5 mg/kg mc./dawkę	2 × na dobę	Powoduje zatrzymanie potasu — konieczność monitorowania jonogramu Pełne działanie stwierdza się dopiero po kilku dniach
Hydrochlorotiazyd	1–3 mg/kg mc./dawkę	4 × na dobę	Konieczność monitorowania jonogramu
Chlorotiazyd	5–15 mg/kg mc./dawkę	2 × na dobę	Konieczność monitorowania jonogramu

9.14.2. Wczesna diagnostyka nadciśnienia tętniczego w opiece powypisowej u dzieci urodzonych przed 34. tygodniem życia płodowego

Wcześnieństwo i mała urodzeniowa masa ciała są czynnikami ryzyka rozwoju NT. Dane szacunkowe wskazują, że w 3. rz. NT rozpoznawano u 7,3% dzieci urodzonych przedwcześnie. Ryzyko rozwoju NT wzrasta z wiekiem i jest szczególnie duże u dzieci urodzonych do końca 33. tygodnia ciąży.

W specjalistycznej opiece powypisowej dzieci urodzonych przedwcześnie, u których wykonywane są pomiary CT, należy opierać się na zasadach przedstawionych powyżej, stosując odpowiednie normy CT (patrz: *Nadciśnienie tętnicze u noworodków*).

9.14.2.1. Badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego w opiece powypisowej u dzieci urodzonych przedwcześnie (≤ 33. tygodnia wieku ciążowego)

W niniejszych zaleceniach przyjęto zasady postępowania opublikowane w 2018 r. przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne i dotyczące opieki powypisowej nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie oraz *Low Birth Weight and Nephron Number Working Group* z 2017 r.

Dzieci, u których rozpoznano NT przed wypisem z oddziału noworodkowego, powinny zostać skon-

sultowane i objęte specjalistyczną opieką w ośrodku hipertensjologii dziecięcej już w trakcie hospitalizacji. Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno opierać się na aktualnych zaleceniach pediatrycznych PTNT, Rekomendacjach IP-CZD i ESC.

Dzieci z towarzyszącą patologią nerek i dróg moczowych powinny zostać objęte opieką specjalistyczną w ośrodku nefrologii, hipertensjologii i urologii dziecięcej. Pozwoli to na wczesne zaplanowanie zarówno leczenia wady układu moczowego, jak i leczenia renoprotekcyjnego.

U dzieci, u których przed wypisem z oddziału noworodkowego nie stwierdzono podwyższonych wartości CT, ciśnienie powinno być mierzone podczas każdej wizyty lekarskiej. U pacjentów do 3. rz. jako podstawową metodę pomiaru zaleca się pomiar automatyczny na prawym ramieniu. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości CT należy je potwierdzić w pomiarze osłuchowym. Stwierdzenie NT jest wskazaniem do skierowania dziecka do pediatrycznego ośrodka hipertensjologicznego.

10. Piśmiennictwo

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

Badanie aspektów epidemiologicznych hiperurykemii w Polsce

Niniejszy artykuł w języku angielskim ukazał się równolegle w czasopiśmie *Cardiology Journal* 2019; doi: 10.5603/CJ.a2019.0034.

Streszczenie

Wstęp. Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych wykazały, że problem hiperurykemii dotyka milionów ludzi. Głównym celem badania była ocena wiedzy lekarzy na temat epidemiologii i leczenia hiperurykemii w Polsce.

Materiał i metody. Przeprowadzono wywiady CAPI (*computer assisted personal interview*) z wykorzystaniem krótkich kwestionariuszy wśród lekarzy POZ, kardiologów i diabetologów. Całość kwestionariusza obejmowała 11 pytań. Pytania zadawano lekarzom w 5 różnych okresach. Liczba ankietowanych lekarzy, w zależności od okresu czasu, wynosiła od 8663 do 9980.

Wyniki. Jedynie co siódmy lekarz (14%) uważa, że hiperurykemia u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaczyna się, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 5 mg/dl, zatem zgodnie z zaleceniami ekspertów. 72% respondentów proszonych o wskazanie stężenia kwasu moczowego, który uważają za wskazujący na hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, podało wartości w zakresie od 6 mg/dl do 7 mg/dl, a mianowicie wartości uzasadnione w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka, tj. w populacji ogólnej. 86% badanych lekarzy podało wartości inne niż zalecane przez ekspertów.

Wnioski. Wyniki badania kwestionariuszowego sugerują, że lekarze często nie doceniają problemu hiperurykemii u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Ważnym krokiem w kierunku bardziej skutecznej terapii hiperurykemii w rutynowej praktyce klinicznej będzie podniesienie świadomości hiperurykemii i chorób współistniejących zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów oraz zachęcenie do ich monitorowania i leczenia.

Słowa kluczowe: hiperurykemia; nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 87–98

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, tel.: (+61) 854 91 82,
faks: (+61) 854 90 86, e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

 Copyright © 2019 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych wskazują, że problem hiperurykemii dotyczy wielu milionów ludzi [1]. W najbliższych latach, między innymi w związku z epidemią otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz starzeniem się populacji, należy się spodziewać dalszego systematycznego zwiększania się częstości hiperurykemii [2, 3].

Już na podstawie starszych badań wysuwano wnioski, że względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych, chociażby z nadciśnieniem tętniczym, zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy [4]. Brakowało jednak dowodów potwierdzających, że hiperurykemia jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, gdyż po uwzględnieniu w analizie statystycznej pozostałych czynników ryzyka wpływ hiperurykemii wydawał się nieistotny [5]. W ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania kwasem moczowym jako czynnikiem prognostycznym i przyczynowym chorób układu sercowo-naczyniowego. Analiza dużych badań klinicznych oceniających zależność pomiędzy hiperurykemią a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazuje jednoznacznie na kwas moczowy jako niezależny czynnik predykcyjny.

Według *Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku*, oznaczenie stężenia kwasu moczowego to badanie podstawowe u pacjenta z nadciśnieniem wraz morfologią, glikemią, sodem, potasem, profilem lipidowym, kreatyniną, szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), oceną albuminurii i badaniem ogólnym moczu [6]. Także najnowsze wytyczne *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2018 roku nie tylko wymieniają oznaczenie kwasu moczowego jako badanie podstawowe, ale także wskazują na ten parametr jako na czynnik wpływający na ryzyko sercowo-naczyniowe [7].

Tabela I. Podział na okresy badawcze oraz liczba uczestniczących w nich lekarzy

	I okres	II okres	III okres	IV okres	V okres
Czas trwania okresu	Wrzesień–listopad 2017	Grudzień 2017–styczeń 2018	Luty–marzec 2018	Kwiecień–maj 2018	Czerwiec 2018
Liczba ankietowanych lekarzy	9980	9740	9525	8663–9470	6910

Wielu autorów publikacji różnie definiują hiperurykemię, co powoduje, że opracowania epidemiologiczne są niespójne. Na podstawie ostatnich badań, analiz i zaleceń lekarze powinni dążyć do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia kwasu moczowego < 6 mg/dl w populacji ogólnej, przy czym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stężenie kwasu moczowego nie powinno przekraczać 5 mg/dl [8]. Według najnowszego Konsensusu Ekspertów dotyczącego diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmującego co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar lub zawał serca oraz przewlekła choroba nerek (PChN), docelowe stężenie kwasu moczowego powinno wynosić < 5 mg/dl [9].

Cel badania

Głównym celem badania była ocena stanu wiedzy lekarzy na temat epidemiologii i leczenia hiperurykემii w Polsce. Cele badawcze podzielono na trzy grupy. Celem pierwszej grupy była ocena częstości występowania hiperurykემii w praktyce klinicznej lekarzy uczestniczących w badaniu, w szczególności częstości zlecenia odpowiednich badań i stosowanych rozwiązań terapeutycznych. Cel drugiej grupy stanowiła identyfikacja rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zespołu metabolicznego występującego w związku z hiperurykemią przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), kardiologów i diabetologów. Ocena nastawienia lekarzy do wartości referencyjnych stężenia kwasu moczowego, badań przesiewowych oraz dostępnych na rynku terapii hiperurykემii, a także identyfikacja barier związanych z leczeniem, były celem trzeciej grupy badawczej.

Materiał i metody

Przeprowadzono wywiady CAPI (*computer assisted personal interview*) z wykorzystaniem krótkich kwe-

stionariuszy wśród lekarzy POZ, kardiologów i diabetologów. Kompletny kwestionariusz obejmował 11 pytań. Pytania zadawano lekarzom w 5 różnych okresach (tab. I). Liczba ankietowanych lekarzy, w zależności od przedziału czasowego badania, wynosiła 8663–9980. Lekarzom zadano następujące pytania:

Pytanie 1. Pani/e Doktor/ze, proszę podać, jakie stężenie kwasu moczowego uznaje Pan/i za hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 2. Pani/e Doktor/ze, proszę zaznaczyć, jakim schorzeniom według Pani/Pana towarzyszy najczęściej hiperurykemia.

Pytanie 3. Jaka jest średnia wieku Pana/Pani pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 4. Jak często zleca Pan/i badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u Pana/i pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego?

Pytanie 5. Proszę powiedzieć, jakie jest średnie stężenie kwasu moczowego u Pani/Pana pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pytanie 6. Przy jakim stężeniu kwasu moczowego u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego włącza Pan/Pani leczenie farmakologiczne hiperurykემii?

Pytanie 7. U jakiego odsetka pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego dokonał/a Pan/Pani modyfikacji dawki w postaci zmniejszenia w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy?

Pytanie 8. U jakiego odsetka pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego dokonał/a Pan/Pani modyfikacji dawki w postaci zwiększenia w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy?

Pytanie 9. Jak długo wg Pan/Pani powinno trwać leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l)?

Pytanie 10. Z Pana/Pani obserwacji, proszę powiedzieć, jaki wpływ na ryzyko sercowo-na-

czyniowe ma hiperurykemia (> 5 mg/dl; $298 \mu\text{mol/l}$).

Pytanie 11. Czy w ciągu ostatnich 2 lat zaobserwował/a Pan/i wzrost częstości występowania hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; $298 \mu\text{mol/l}$)?

Badanie trwało od września 2017 roku do czerwca 2018 roku. Pytania zadawano w 5 okresach, liczbę uczestniczących w nich lekarzy przedstawiono w tabeli I.

Wyniki

Jedynie dla co 7. lekarza (14%) hiperurykemia u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoczyna się, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 5 mg/dl, a więc zgodnie z zaleceniami ekspertów [8, 9]. Spośród respondentów poproszonych o to, aby podać, jakie stężenie kwasu moczowego uznają za hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, 72% wymieniło wartość z przedziału 6–7 mg/dl, czyli mającą uzasadnienie w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka, a zatem w populacji ogólnej. Inną niż rekomendowaną przez ekspertów wartość referencyjną hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (a więc inną niż 5 mg/dl) wskazało 86% badanych lekarzy (ryc. 1).

Lekarze zapytani o to, jakim schorzeniom według nich towarzyszy najczęściej hiperurykemia, najczęściej wskazywali na nadciśnienie tętnicze (91%), zespół metaboliczny (89%) oraz cukrzycę (84%) (ryc. 2).

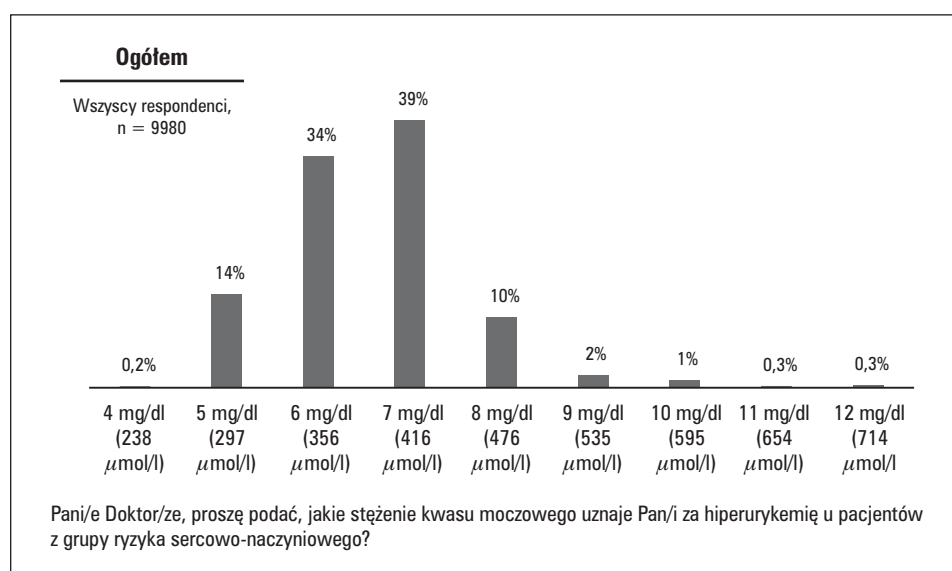
Według ankietowanych lekarzy średnia wieku pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl ($298 \mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi średnio 55 lat. Blisko 1/3 badanych zadeklarowała, że średnia wieku ich pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl ($298 \mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi 50 lat lub mniej, a kolejna 1/3 — że 60 lat lub więcej (ryc. 3).

Blisko połowa lekarzy (48%) zleca raz w roku badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl ($298 \mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, a ponad 1/3 badanych (38%) zleca takie badanie pacjentom dwa razy w roku (ryc. 4).

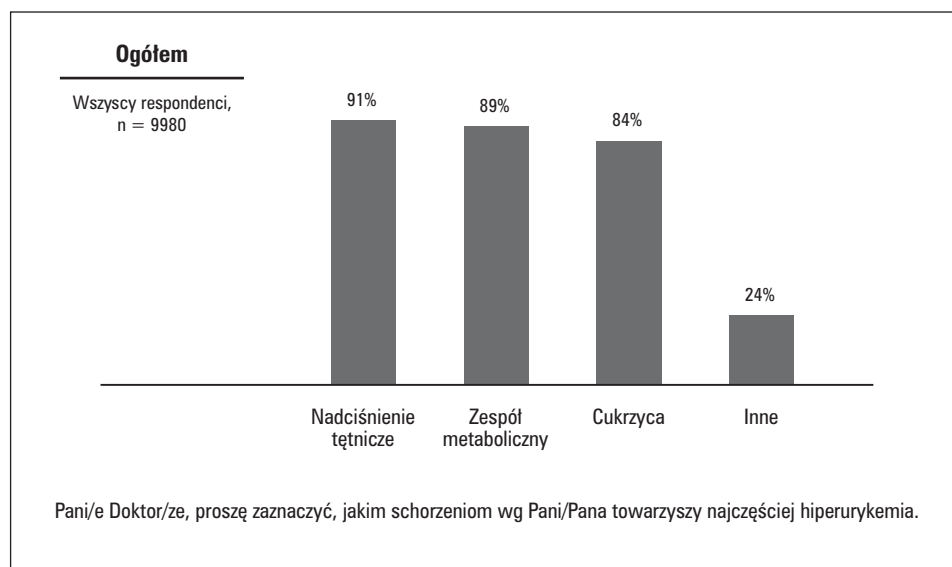
Średnie stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego było wyższe wśród mężczyzn niż u kobiet, średnio wynosiło ono odpowiednio 7,4 mg/dl i 6,8 mg/dl (ryc. 5).

Zdecydowana większość lekarzy — 75% respondentów — włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 6–7 mg/dl, 14% — gdy jest ono niższe niż 6 mg/dl, a kolejne 11% — gdy przekracza 7 mg/dl (ryc. 6).

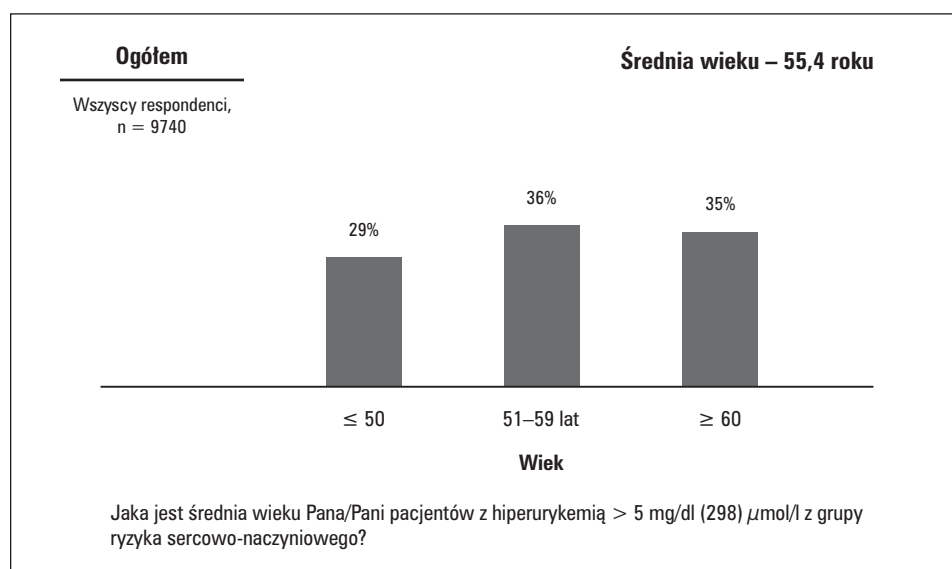
Lekarze z reguły nie zmniejszają dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród respondentów w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy 72% badanych nie zaleciło zmniejszenia dawki leków. Średni odsetek pacjen-



Rycina 1. Wartość referencyjna stężenia kwasu moczowego uznawana przez lekarzy za hiperurykemię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład wszystkich odpowiedzi



Rycina 2. Schorzenia, którym najczęściej towarzyszy hiperurykemia — rozkład odpowiedzi



Rycina 3. Średni wiek pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi oraz średnia

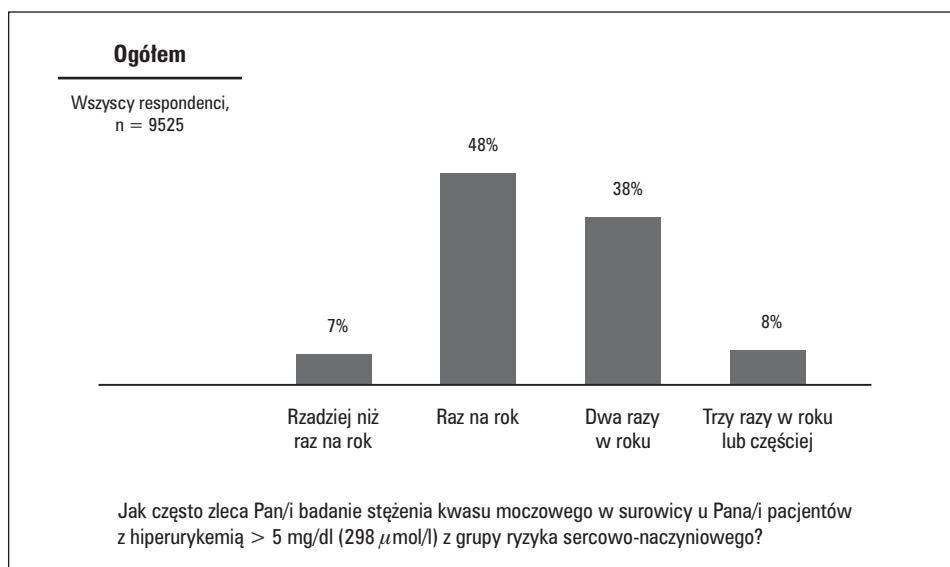
tów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze zmniejszyli dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosił 14% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zalecających zmniejszenie dawki). Prawie wszyscy lekarze zalecali zwiększenie dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — tylko 2% lekarzy w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy nie miało takich pacjentów.

Średni odsetek pacjentów z hiperurykemią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze

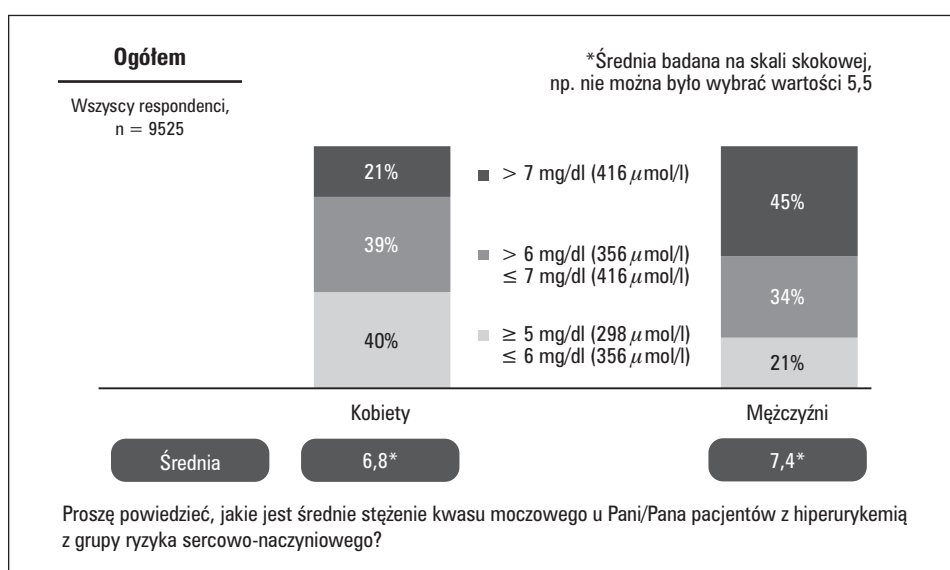
zwiększają dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosił 23% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zalecających zwiększenie dawki) (ryc. 7).

Zdaniem 90% badanych lekarzy leczenie farmakologiczne hiperurikemii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego powinno być terapią przewlekłą (ryc. 8).

Blisko 80% ankietowanych uważa, że hiperurykemia (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) ma znaczny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zdaniem pozostałych 20% lekarzy wpływ hiperurikemii na ryzyko sercowo-naczyniowe jest średni (ryc. 9). Dodatkowo



Rycina 4. Częstotliwość zlecenia badań kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi



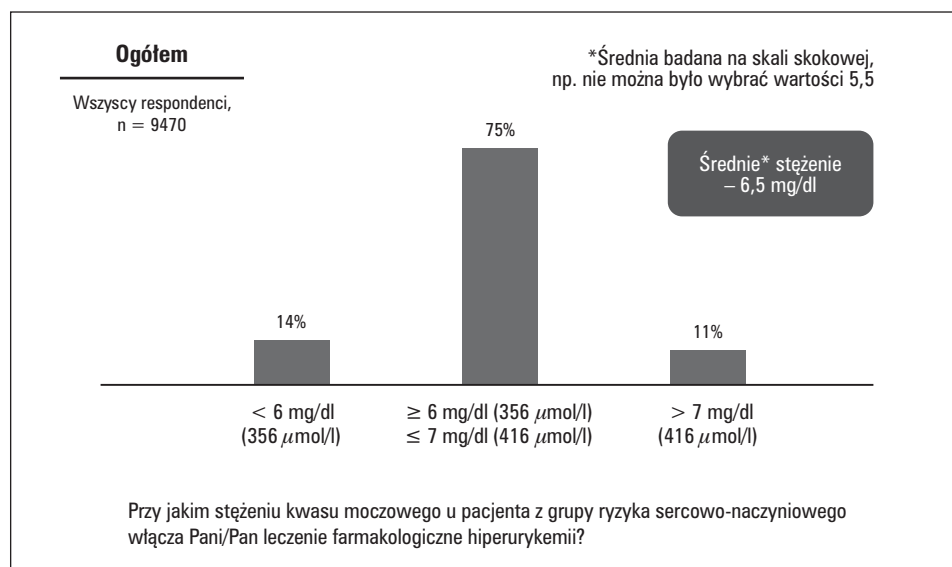
Rycina 5. Średnie stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią > 5 mg/dl (298 μ mol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — rozkład odpowiedzi oraz średnia

91% lekarzy zaobserwowało w ciągu ostatnich 2 lat wzrost częstości występowania hiperurykემii u swoich pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 10).

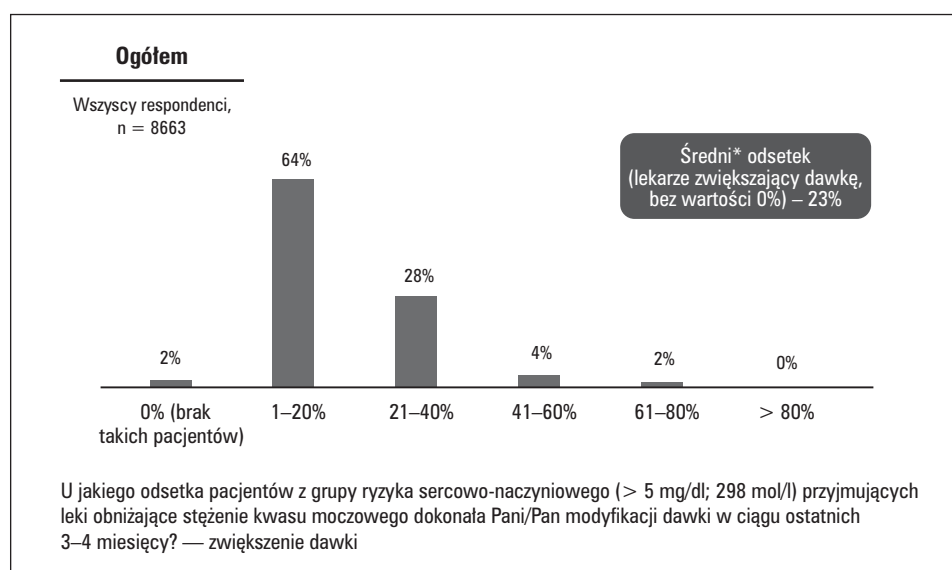
Dyskusja

Na podstawie aktualnej wiedzy jako docelowe stężenie kwasu moczowego należy przyjąć < 5 mg/dl u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Za takich pacjentów uznaje się oso-

by z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, zespołem metabolicznym, rozpoznaną chorobą miażdżycową dowolnego łóżyska naczyniowego [w tym pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) lub miażdżycową chorobą naczyń mózgowych] [8]. Według międzynarodowego stanowiska ekspertów u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, obejmującym co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub zawał serca, PChN, wartość docelowego stężenia kwasu moczowego powinna wynosić < 5 mg/dl [9].



Rycina 6. Wartość stężenia kwasu moczowego u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, przy której lekarz włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii — zagregowany rozkład odpowiedzi oraz średnia

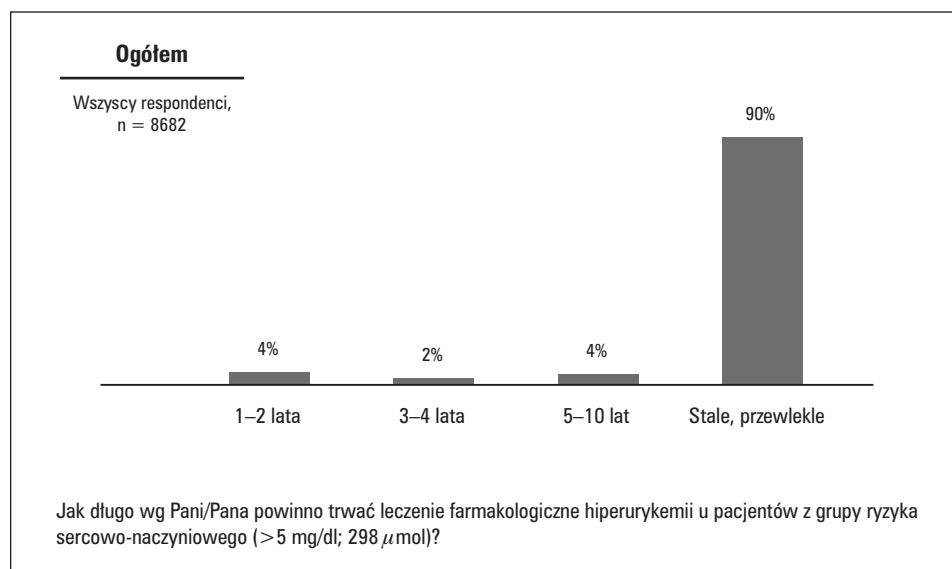


Rycina 7. Odsetek pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298 μmol/l) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego przyjmujących leki obniżające stężenie kwasu moczowego, u których lekarz zalecił zwiększenie dawki w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy — zagregowany rozkład odpowiedzi oraz średnia

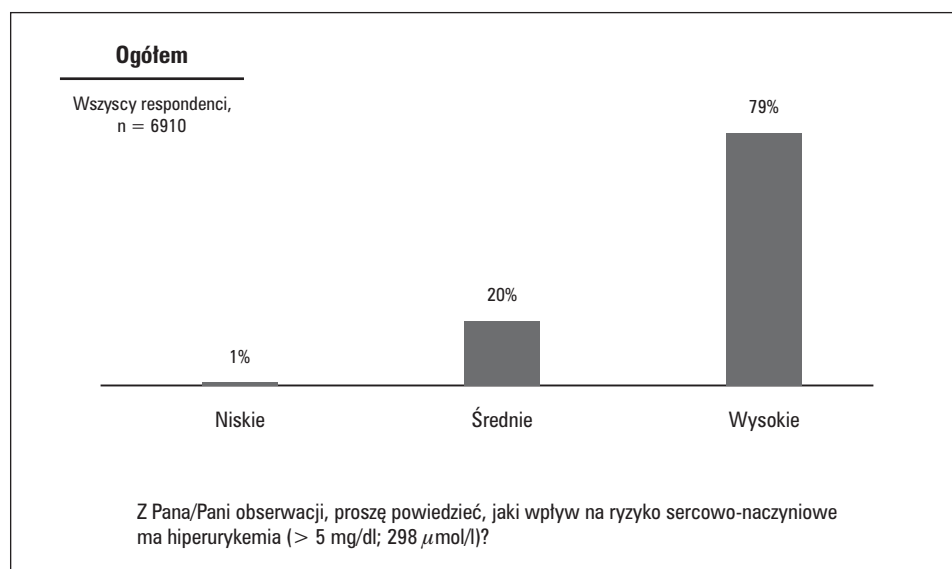
Warto zauważyć, że w badaniu PAMELA potwierdzono korzyści z utrzymywania urykემii na poziomie około 5 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [10]. W badaniu tym pacjentów losowo rekrutowano z populacji ogólnej oraz dokonano bardzo szczegółowej oceny ich profilu ryzyka sercowo-naczyniowego. U uczestników badania przeprowadzono także badanie echokardiograficzne i pomiary ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim. Analiza danych wskazuje, że wartość graniczną stężenia kwasu moczowego, zapewniająca najlepszy stosunek czułości

do specyficzności badania w prognozowaniu ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej wynosi 5,4 mg/dl, a dla śmiertelności całkowitej — 4,9 mg/dl.

Wyniki badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy wskazują, że stosunkowo mało lekarzy ma świadomość zaleceń związanych z terapią hiperurykემii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jedyne 14% lekarzy (co 7. respondent) przytacza wartość rekomendowaną przez ekspertów, a niemal 3/4 (72%) badanych poproszonych o podanie wartości stężenia kwasu mo-



Rycina 8. Zakładana długość leczenia farmakologicznego hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) — rozkład odpowiedzi

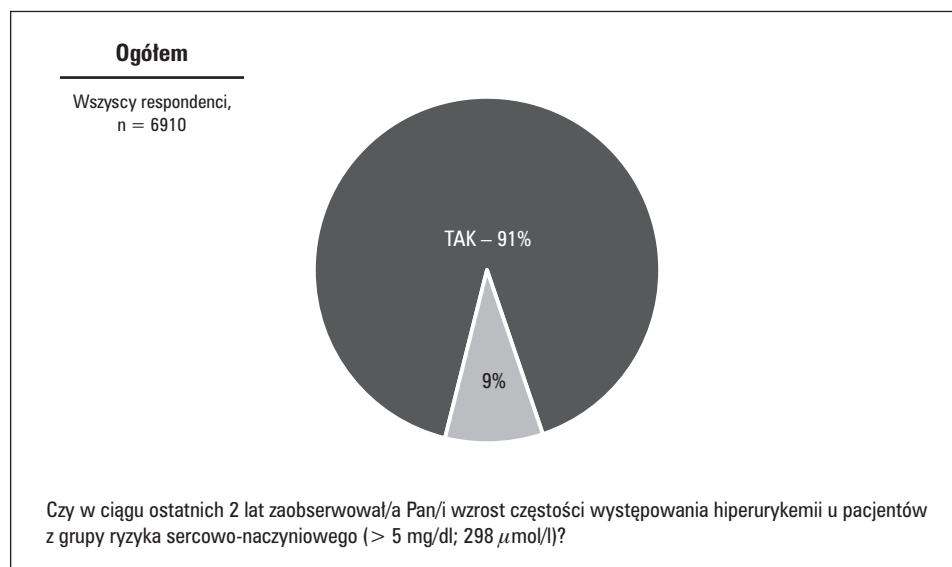


Rycina 9. Ocena wpływu hiperurykემii (> 5 mg/dl; 298 μ mol/l) na ryzyko sercowo-naczyniowe — rozkład odpowiedzi

czowego wskazujących na hiperurykემię u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wymienia wartość z przedziału 6–7 mg/dl, czyli mającą uzasadnienie w przypadku pacjentów bez takiego ryzyka. Taka odpowiedź lekarzy nie powinna dziwić, ponieważ przez wiele lat definicje hiperurykემii znacznie różniły się pomiędzy publikacjami, co powodowało, że opracowania epidemiologiczne były niespójne. Powszechnie za hiperurykემię wcześniej uznawano stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 7 mg/dl u mężczyzn i 6 mg/dl u kobiet. Według innej definicji za hiperurykემię przyjmowano wartości powyżej

6,4–6,8 mg/dl, przy których w temperaturze 37°C następuje całkowite nasycenie osocza moczaniem sodu [11]. Nadal wydaje się zatem konieczne edukowanie środowiska lekarskiego w zakresie wartości definicyjnej hiperurykემii w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kwas moczowy uznaje się za niezależny czynnik ryzyka rozwoju wielu zaburzeń mikro- i makronaczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego [12], zespołu metabolicznego [13, 14], CAD, [15], cukrzycy [16], choroby naczyniowo-mózgowej [17, 18], PChN [19] czy innych chorób sercowo-naczyniowych [20,



Rycina 10. Częstość występowania hiperurykემii u pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego (> 5 mg/dl; 298 μmol/l) w ciągu ostatnich 2 lat — rozkład odpowiedzi

21]. W niniejszym badaniu respondenci zapytani o to, jakim schorzeniom według nich towarzyszy najczęściej hiperurykemia, wskazywali na: nadciśnienie tętnicze (91%), zespół metaboliczny (89%) oraz cukrzycę (84%). Zwiększone stężenie kwasu moczowego upośledza metabolizm tlenowy, stymuluje układ renina–angiotensyna i hamuje wydzielanie śródbłonkowego tlenu azotu. Przyczynia się więc do rozwoju powikłań mikronaczyniowych w tętniczkach doprowadzających, skurczu naczyń nerkowych i utrwalonego sodoworaźliwego nadciśnienia tętniczego [22, 23]. Związek pomiędzy wzrostem względnego ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego i wysokim stężeniem kwasu moczowego, jak widać na podstawie wyników badania, jest w większości ankietowanym lekarzom znany [24, 25]. Lekarze mają również świadomość związku pomiędzy hiperurykemią a zespołem metabolicznym. Nieznacznie rzadziej wskazywali również na cukrzycę jako chorobę często współtowarzyszącą hiperurykემii — odpowiedzi takiej udzieliło 8 na 10 lekarzy. Wydaje się, że ankietowani posiadają wiedzę, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest wynikiem stosowania diety bogatej w puryny/fruktozę, czynników genetycznych i środowiskowych, zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub — w większości przypadków — upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że dysfunkcja śródbłonka, reakcja zapalna i stres oksydacyjny w komórkach tłuszczowych odgrywają kluczową rolę w powstawaniu zespołu metabolicznego [26]. W części badań opisano związek między urykemią a otyłością, jak również insulinooporność,

z tego powodu wskazano na kwas moczowy jako składową zespołu metabolicznego [27].

Zastanawia jednak fakt niewielkiej świadomości ankietowych lekarzy na temat związku hiperurykემii z chorobą niedokrwienną serca i tym samym ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Stres oksydacyjny spowodowany przez zwiększoną aktywność oksydazy ksantynowej ma bardzo negatywny wpływ na śródbłonek naczyniowy, w tym również w tętnicach wieńcowych [28, 29]. Na podstawie danych z badania *First National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I) Freedman i wsp. udowodnili, że u kobiet każde zwiększenie wartości kwasu moczowego o 60 μmol/l wiąże się z 48-procentowym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [1]. U pacjentów z obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi (z rozpoznaną angiograficznie CAD, po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu, z przewlekłą niewydolnością serca) wykazano, że stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem rokowniczym śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u chorych [30–32].

Ankietowani lekarze nie wspominali również o korelacji hiperurykემii z PChN, a przecież wysokie stężenie kwasu moczowego odgrywa kluczową rolę w rozwoju i progresji PChN. Pozostaje też niezależnym czynnikiem progresji PChN, nawet po korekcji względem wszelkich klasycznych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocznica i dyslipidemia. Związek ten potwierdzono u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią cukrzycową, po przeszczepach narządów oraz w autosomalnej dominującej wielotorbielowości nerek.

Blisko 1/3 lekarzy zadeklarowała, że średnia wieku ich pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298 $\mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego wynosi 50 lat lub mniej, a kolejna 1/3 — że 60 lat lub więcej. Częstość występowania hiperurykემii zależy od płci, wieku oraz rasy i osiąga swój szczyt u osób około 70. rż. U osób młodych i zdrowych, przed pokwitaniem, stężenie kwasu moczowego jest niskie i z reguły nie przekracza 3,6 mg/dl. U mężczyzn wynosi średnio 5 ± 2 mg/dl, u kobiet w wieku rozrodczym średnio jest niższe o 1 mg/dl, a po okresie menopauzy wzrasta (rola estrogenów). Należy przy tym pamiętać, że podwyższone stężenie kwasu moczowego występuje u niemal 90% nastolatków z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [33].

W niniejszym badaniu niemal połowa lekarzy zleciła raz w roku badanie stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z hiperurykემią > 5 mg/dl (298 $\mu\text{mol/l}$) z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, a 38% z nich zleciło takie badanie pacjentom dwa razy w roku. U chorych, u których do leczenia włącza się lek hipourykemizujący, należy dokonać kontroli stężenia kwasu moczowego co 4 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki leku do momentu uzyskania celu terapeutycznego. Według zaleceń po osiągnięciu celu terapeutycznego dawkę leku obniżającego stężenie kwasu moczowego (praktycznie allopuryanolu) należy utrzymać, okresowo monitorując stężenie kwasu moczowego dwa razy w roku.

Zdecydowana większość lekarzy — 3/4 respondentów — włącza leczenie farmakologiczne hiperurykემii u pacjenta z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego dopiero, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi 6–7 mg/dl, 14% — gdy jest ono niższe niż 6 mg/dl, a kolejne 11% — gdy przekracza 7 mg/dl. Ponownie trzeba podkreślić, że na podstawie aktualnej wiedzy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmującego co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub zawał serca czy PChN, włączenie allopuryanolu należy rozważyć, gdy stężenie kwasu moczowego przekracza 5 mg/dl.

Międzynarodowy konsensus dotyczący hiperurykემii u pacjenta wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego sugeruje, że początkowa dawka allopuryanolu powinna wynosić 100 mg na dobę, następnie należy ją stopniowo zwiększać do 300–600 mg dziennie, aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego stężenia kwasu moczowego [9, 34]. Powolne zwiększanie dawki allopuryanolu pozwala zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u osób z nadwrażliwością na allopuryanol lub z ciężkimi skórnymi reakcjami aler-

gicznymi (SCARs, *severe cutaneous allergic reactions*), które zwykle występują po 8 tygodniach leczenia [35–37]. Do wystąpienia SCARs w sposób szczególny przyczynia się kilka czynników, m.in.: wysokie dawki początkowe, PChN, równoległe stosowanie leków moczopędnych oraz obecność HLA-B*5801 [38, 39]. Niemal wszyscy lekarze uczestniczący w niniejszym badaniu zadeklarowali zwiększanie dawki leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykემią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego — tylko 2% respondentów w ciągu ostatnich 3–4 miesięcy nie miało takich pacjentów. Średni odsetek pacjentów z hiperurykემią z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, u których lekarze zwiększają dawkę leków obniżających stężenie kwasu moczowego, wynosi 23% (uwzględniając wyłącznie lekarzy zwiększających dawkę).

Terapia allopurynolem u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego jest leczeniem przewlekłym, w niniejszym badaniu takiej odpowiedzi udzieliło 90% ankietowanych lekarzy. Blisko 80% badanych lekarzy uważa, że hiperurykemia (> 5 mg/dl; 298 $\mu\text{mol/l}$) istotnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe. Zdaniem pozostałych 20% wpływ hiperurykემii na ryzyko sercowo-naczyniowe jest średni. Hiperurykemia odgrywa istotną patofizjologiczną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ważne dane potwierdzające wartość predykcyjną stężenia kwasu moczowego uzyskano na podstawie obserwacji oryginalnej kohorty badania Framingham. W badaniu tym wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i zawału serca u pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Krishnan i wsp. [40] potwierdzili niezależny wpływ wysokiego stężenia kwasu moczowego na ryzyko ostrego zawału serca. W *Rotterdam Study*, obejmującym 4385 osób, wśród pacjentów bez przebytego zawału serca lub udaru na początku badania wysokie stężenia kwasu moczowego wiązały się z odległym ryzykiem wystąpienia zawału serca i udaru [41]. W badaniu Ndrepepa i wsp. [42] 5124 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (1629 zawałów serca z uniesieniem odcinka ST, 1332 bez uniesienia odcinka ST oraz 2163 z niestabilną dławicą piersiową) podzielono na kwartyle zgodnie ze stężeniem kwasu moczowego w następujący sposób: kwartył 1.: 1,3–5,3 mg/dl (77–315 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 2.: 5,3–6,3 mg/dl (315–375 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 3.: 6,3–7,5 mg/dl (375–446 $\mu\text{mol/l}$); kwartył 4.: 7,5–18,4 mg/dl (446–1094 $\mu\text{mol/l}$). Po rocznej obserwacji stwierdzono 80 zgonów w kwartylu 1., 77 zgonów w kwartylu 2., 72 zgony w kwartylu

3. i 221 zgonów w kwartylu 4. Nieskorygowany współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 3,05 (95% CI: 2,54–3,67; $p < 0,001$) dla kwartylu 4. vs. kwartyl 1. tych stężeń. Warto zauważyć, że po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czynności nerek i stanu zapalnego, związek między stężeniem kwasu moczowego i śmiertelnością pozostał nadal znaczący.

Wśród ankietowanych lekarzy 91% w ciągu ostatnich 2 lat zaobserwowało wzrost występowania hiperurykემii u swoich pacjentów z grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Zauważony przez lekarzy trend jest słuszny. W najbliższych latach w związku z epidemią otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz starzeniem się populacji zjawisko hiperurykემii będzie się rozpowszechniać. Ma to związek z szybkim rozwojem gospodarczym oraz zmianą stylu życia społeczeństw o wyższym statusie socjoekonomicznym. Na wzrost stężenia kwasu moczowego wpływa również przyjmowanie zachodniego stylu życia i zmiana statusu ekonomicznego. Zwiększonej chorobowości na hiperurykemię sprzyja także wiele powszechnych obecnie przyzwyczajeń, jak na przykład nadmierne spożycie produktów bogatych w puryny (mięso, podroby), fruktozę, syrop glukozowo-fruktozowy czy nadużywanie alkoholu.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego można wnioskować, że lekarze często nie

doceniają problemu hiperurykემii u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ważnym krokiem w kierunku skuteczniejszej terapii hiperurykემii w rutynowej praktyce klinicznej będzie podnoszenie świadomości na temat hiperurykემii i chorób towarzyszących zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów, zachęcanie do ich monitorowania stężeń kwasu moczowego i leczenia w przypadkach tego wymagających. Powinno się edukować pacjentów na temat negatywnego wpływu na urykemię niektórych pokarmów: dużego spożycia czerwonego mięsa i owoców morza, alkoholu, fruktozy i napojów słodzonych. Wyniki badań potwierdzają także, że należy zachęcać pacjentów do zmniejszenia masy ciała i podjęcia regularnej aktywności fizycznej.

Dużą pomocą w zakresie rozpowszechniania wiedzy dotyczącej nowej normy dla urykემii u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego byłoby wprowadzenie odpowiedniej legendy zawierającej informacje o normach dla różnych populacji pacjentów w wynikach badań większości dużych laboratoriów medycznych. Wprowadzenie takiej legendy, jak wcześniej dla profilu lipidowego (różny cel terapii w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego), na pewno przyczyni się do zwiększenia zarówno świadomości problemu hiperurykემii u pacjenta kardiologicznego, jak i w osiąganiu celu terapeutycznego.

U chorych z hiperurykemią w leczeniu pierwszego rzutu w leczeniu stosuje się allopurynol. Za początkową dawkę allopurynolu przyjmuje się 100 mg na dobę, następnie dawkę tę stopniowo

5 KROKÓW LECZENIA HIPERURYKEMII

Osiągnij cel terapeutyczny. Nie przerywaj terapii. Kontynuuj i monitoruj SUA dwa razy do roku. W szczególnych okolicznościach rozważ terapię złożoną**

5

Rozważ rozpoczęcie podawania allopurynolu 100 mg dziennie, następnie zwiększ do 300–600 mg dziennie, aby osiągnąć cel terapeutyczny

4

Przeprowadź edukację na temat choroby, stylu życia, aktywności fizycznej. Zadbaj o długoterminowe przestrzeganie zaleceń

3

Skontroluj choroby współistniejące i stosowane leczenie. Jeśli to możliwe, odstaw leki wpływające na SUA

2

Oceń stężenie kwasu moczowego. Wartości $\geq 6 \text{ mg/dl}$ LUB $\geq 5 \text{ mg/dl}$ u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka traktuj jako wysokie

1

Przynajmniej dwa z następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar, zawał serca, PChN

**Jeżeli cel terapii nie został osiągnięty, rozważ strategię allopurynol + lek urykozuryczny/lezyneurad; obecnie stosowanie febuksostatu nie powinno być zalecane, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Rycina 11. Postępowanie u pacjentów z hiperurykemią [9]. SUA (*serum uric acid*) — stężenie kwasu moczowego w surowicy; PChN — przewlekła choroba nerek

zwiększa się do 300–600 mg dziennie, aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego stężenia kwasu moczowego. W przypadku braku możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego należy zmienić leczenie na terapię złożoną.

W międzynarodowym konsensusie dotyczącym postępowania u pacjenta z hiperurykemią z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaproponowano prosty schemat pięciu kroków (ryc. 11 [9]). Niech ten schemat stanowi „pomocną dłoń” i niech będzie swoistym drogowskazem dla lekarzy w postępowaniu u pacjenta wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z towarzyszącą hiperurykemią.

Piśmiennictwo

1. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(7): 637–644, indexed in Pubmed: 7702038.
2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(8): 1470–1476, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204647, indexed in Pubmed: 24590182.
3. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(2): 155–175, doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001, indexed in Pubmed: 24703341.
4. Culleton B, Larson M, Kannel W, et al. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine.* 1999; 131(1): 7, doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
5. Ostrander LD, Lamphiear DE. Coronary risk factors in a community. Findings in Tecumseh, Michigan. *Circulation.* 1976; 53(1): 152–156, doi: 10.1161/01.cir.53.1.152, indexed in Pubmed: 1244237.
6. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension - short version. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(8): 676–700, doi: 10.5603/KP.2015.0157, indexed in Pubmed: 26304155.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516.
8. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ, et al. Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykემii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Arterial Hypertens.* 2017; 21(1): 1–9, doi: 10.5603/AH.2017.0001.
9. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25(5): 545–563, doi: 10.5603/CJ.2018.0116, indexed in Pubmed: 30394510.
10. Bombelli M, Toso E, Peronio M, et al. The Pamela study: main findings and perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15(3): 238–243, doi: 10.1007/s11906-013-0348-1, indexed in Pubmed: 23609611.
11. Beck L. Clinical Disorders of Uric Acid Metabolism. *Med Clin North Am.* 1981; 65(2): 401–411, doi: 10.1016/s0025-7125(16)31531-0, indexed in Pubmed: 6894473.
12. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966; 275(9): 457–464, doi: 10.1056/NEJM196609012750902, indexed in Pubmed: 5917940.
13. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115(19): 2526–2532, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627, indexed in Pubmed: 17470699.
14. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(2): 187–191, doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed, indexed in Pubmed: 18349749.
15. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001; 87(12): 1411–1414, indexed in Pubmed: 11397367.
16. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 361–362, doi: 10.2337/dc07-1276, indexed in Pubmed: 17977935.
17. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology.* 2007; 69(14): 1418–1423, doi: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1, indexed in Pubmed: 17909154.
18. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29(3): 635–639, indexed in Pubmed: 9506605.
19. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(2): R83, doi: 10.1186/ar3806, indexed in Pubmed: 22513212.
20. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(3): 237–242, indexed in Pubmed: 3339376.
21. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 1162–1164, doi: 10.1136/ard.2009.122770, indexed in Pubmed: 20124358.
22. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002; 40(3): 355–360, indexed in Pubmed: 12215479.
23. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J.* 2017; 24(6): 623–632, doi: 10.5603/CJ.a2017.0074, indexed in Pubmed: 28653312.
24. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007; 49(2): 298–303, doi: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6, indexed in Pubmed: 17190877.
25. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1037–1042, doi: 10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66, indexed in Pubmed: 17060502.
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114(12): 1752–1761, doi: 10.1172/JCI21625, indexed in Pubmed: 15599400.

27. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014; 63(3): 976–981, doi: 10.2337/db13-1396, indexed in Pubmed: 24353177.
28. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric Acid Is Associated With Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2017; 69(2): 236–242, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436, indexed in Pubmed: 27993955.
29. Farquharson C, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002; 106(2): 221–226, doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d, indexed in Pubmed: 12105162.
30. Bickel C, Rupprecht H, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89(1): 12–17, doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5, indexed in Pubmed: 11779515.
31. Wong KYK, MacWalter RS, Fraser HW, et al. Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors. *Eur Heart J*. 2002; 23(10): 788–793, doi: 10.1053/euhj.2001.2970, indexed in Pubmed: 12009718.
32. Hare J, Johnson R. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure. *Circulation*. 2003; 107(15): 1951–1953, doi: 10.1161/01.cir.0000066420.36123.35, indexed in Pubmed: 12707249.
33. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 247–252, doi: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59, indexed in Pubmed: 12900431.
34. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 29–42, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707, indexed in Pubmed: 27457514.
35. Stamp L, O'Donnell J, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2): 412–421, doi: 10.1002/art.30119, indexed in Pubmed: 21279998.
36. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 826–830, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676, indexed in Pubmed: 22679303.
37. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*. 2013; 36(10): 953–980, doi: 10.1007/s40264-013-0084-0, indexed in Pubmed: 23873481.
38. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(2): 153–158, doi: 10.1038/clpt.2012.209, indexed in Pubmed: 23232549.
39. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe Allopurinol Toxicity. Description and Guidelines for Prevention in Patients With Renal Insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76(1): 47–56, indexed in Pubmed: 6691361.
40. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): R10, doi: 10.1186/ar3684, indexed in Pubmed: 22251426.
41. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006; 37(6): 1503–1507, doi: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4, indexed in Pubmed: 16675740.
42. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic Value of Uric Acid in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2012; 109(9): 1260–1265, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.018, indexed in Pubmed: 22325088.

Przykład SKŁAD, POSTAC FARMACEUTYCZNA: 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: Jedna tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoliprylu (co odpowiada 5 mg peryndoliprylu z arginina), 1,25 mg amodolipiny oraz 6,935 mg amodolipiny bezwzględnej (co odpowiada 5 mg + 1,25 mg + 10 mg). Jedna tabletka powlekana zawiera 3,395 mg peryndoliprylu (co odpowiada 5 mg peryndoliprylu z arginina), 1,25 mg amodolipiny oraz 13,870 mg amodolipiny bezwzględnej (co odpowiada 10 mg amodolipiny). **10 mg + 2,5 mg + 5 mg:** Jedna tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoliprylu (co odpowiada 10 mg peryndoliprylu z arginina), 2,5 mg amodolipiny oraz 6,935 mg amodolipiny bezwzględnej (co odpowiada 5 mg amodolipiny). **10 mg + 2,5 mg + 10 mg:** Jedna tabletka powlekana zawiera 6,790 mg peryndoliprylu (co odpowiada 10 mg peryndoliprylu z arginina), 2,5 mg amodolipiny oraz 13,870 mg amodolipiny bezwzględnej (co odpowiada 10 mg amodolipiny). **Tabletka powlekana.** Triplikam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 9,5 mm i szerokości 5,16 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „” po drugiej stronie. Triplikam, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 10,7 mm i szerokości 5,66 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „” po drugiej stronie. Triplikam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletka powlekana o długości 9,5 mm i szerokości 6,46 mm, z wytłoczonym znakiem po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „” po drugiej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Produkt Triplikam jest wskazywany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samistojąco, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoliprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amodolipiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplikam. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: Jedna tabletka powlekana produktu leczniczego Triplikam raz na dobę, najpóźniej rano, przed posiłkiem. Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielić dostawców dawek poszczególnych składników czynnych. **Szczególne grupy pacjentów:** Zaburzenie czynności nerek: W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), Triplikam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg jest przeciwwskazany. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednich dawek poszczególnych składników produktu. Standardowe postępowanie polega na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie peryndoliprylu z aklikiem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (GFR<60 ml/min/1,73 m²). **Zaburzenie czynności wątroby:** U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby Triplikam jest przeciwwskazany. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, produkt Triplikam należy podawać z ostrożnością, ponieważ nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania amodolipiny. **pacjent w podeszłym wieku:** Eliminacja peryndoliprylu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjent w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Triplikam w zależności od czynności nerek. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Triplikam u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania:** Podanie doustne. **PRZECIWSKAZANIA:** Pacjent poddawany dializoterapii. Pacjent z niekroczną niewydolnością sercową. Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) w przypadku produktu Triplikam zawierającego 10 mg peryndoliprylu i 2,5 mg amodolipiny (tj. Triplikam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg). Nadwrażliwość na substancje czynne, na inne sulfonamidy, na pochodne dihidropirydinu, na inne inhibitory ACE lub na tetrakłowe substancje pomocnicze, ciężkie naczyńnowychowawcze (ciężkie Quinckego), związany z uprzednim leczeniem inhibitory ACE, w wywiadzie. Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczyńnowychowawczy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Laktacja. Encefalopatia wątrobowa. Ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Hipokaliemia. Ciężkie niedociśnienie tętnicze. **Wstrząs,** w tym wstrząs kardiogeny. Zwiększenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwiększenie zastawki aorty dużego stopnia). Hemodynamiczna niestabilna niewydolność serca po przebiegu ostrego zawału serca. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Triplikam z produktami zawierającymi aklikiem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (wspólnym kryterium przeszacowania kłębuszkowego: GFR<60 ml/min/1,73 m²). Jednoczesne stosowanie z produktami złożonymi zawierającymi subaktywity i walcatan. Pozostawione metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zopustakłej. **Jedyna nerkowa.** **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych substancji czynnych, wymienione poniżej, odnoszą się także do produktu Triplikam.

Specjalne ostrzeżenie: LECZĄCY NIE ZALEGA JEDNOCZESNEGO STOSOWANIA LITWAZU PRZEPARU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO PERYDOPOLĘ I INDAPAMID. Podawanie blokady układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA). Istnieje dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub blokade zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności). W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub blokady. Jeśli zastosowanie powyższej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Kliki oczyszczające potasu, preparaty potasu lub ziemienniki soli kuchennej zawierające potas: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania perydopolu i leków oczyszczających potas, preparatów potasu lub ziemienników soli kuchennej zawierających potas. Neutropenia/ agranulocytoza/ masyficytopenia/ niedokrwistość: Neutropenia lub agranulocytoza, masyficytopenia oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Perydopol należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z chorobą nerek, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokinetykami, lub gdy czynnik ten występuje jako przyczyna. Szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Niedociśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętna zapojującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностороннім zwężeniem tętnic nerek. Nadciśnienie/obrzęk naczynioruchowy: Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosu i (lub) krztani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perydopolem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie perydopolu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zwracający uwagę bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwświądowych może złagodzić objawy. Obrzęk naczynioruchowy krtań może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głosinę lub krtań, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórnie roztwór epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych. U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszone o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów ras innych niż czarna. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z lekiem, należy zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rządzą obserwowano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjent zgłaszający ból brzucha z nadciśnieniem lub wymiotami, ból lub nudności lub wymioty, w niektórych przypadkach objawy te mogą być związane z obrzękiem naczynioruchowym. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów z chorobą nerek, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokinetykami, lub gdy czynnik ten występuje jako przyczyna. Szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Niedociśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętna zapojującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностороннім zwężeniem tętnic nerek. Nadciśnienie/obrzęk naczynioruchowy: Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosu i (lub) krztani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perydopolem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie perydopolu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zwracający uwagę bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwświądowych może złagodzić objawy. Obrzęk naczynioruchowy krtań może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głosinę lub krtań, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórnie roztwór epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych. U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszone o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów ras innych niż czarna. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z lekiem, należy zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rządzą obserwowano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjent zgłaszający ból brzucha z nadciśnieniem lub wymiotami, ból lub nudności lub wymioty, w niektórych przypadkach objawy te mogą być związane z obrzękiem naczynioruchowym. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów z chorobą nerek, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokinetykami, lub gdy czynnik ten występuje jako przyczyna. Szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Niedociśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętna zapojującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностороннім zwężeniem tętnic nerek. Nadciśnienie/obrzęk naczynioruchowy: Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosu i (lub) krztani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perydopolem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie perydopolu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zwracający uwagę bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwświądowych może złagodzić objawy. Obrzęk naczynioruchowy krtań może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głosinę lub krtań, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórnie roztwór epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych. U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszone o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów ras innych niż czarna. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z lekiem, należy zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rządzą obserwowano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjent zgłaszający ból brzucha z nadciśnieniem lub wymiotami, ból lub nudności lub wymioty, w niektórych przypadkach objawy te mogą być związane z obrzękiem naczynioruchowym. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów z chorobą nerek, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokinetykami, lub gdy czynnik ten występuje jako przyczyna. Szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Niedociśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętna zapojującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностороннім zwężeniem tętnic nerek. Nadciśnienie/obrzęk naczynioruchowy: Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosu i (lub) krztani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perydopolem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie perydopolu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zwracający uwagę bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwświądowych może złagodzić objawy. Obrzęk naczynioruchowy krtań może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głosinę lub krtań, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórnie roztwór epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych. U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszone o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów ras innych niż czarna. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z lekiem, należy zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE. Rządzą obserwowano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjent zgłaszający ból brzucha z nadciśnieniem lub wymiotami, ból lub nudności lub wymioty, w niektórych przypadkach objawy te mogą być związane z obrzękiem naczynioruchowym. Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE. Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy także u pacjentów z chorobą nerek, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopuryolem lub prokinetykami, lub gdy czynnik ten występuje jako przyczyna. Szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszać wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Niedociśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętna zapojującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jedностороннім zwężeniem tętnic nerek. Nadciśnienie/obrzęk naczynioruchowy: Rządzą zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosu i (lub) krztani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perydopolem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie perydopolu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zwracający

Milurit (Allopurinolum). **Skład i postać:** Tabletki, jedna tabletka zawiera odpowiednio 100 mg lub 300 mg allopurinolu. **Wskazania:** Leczenie wszystkich postaci hiperurykემii, których nie można kontrolować dietą, w tym hiperurykemia wtórna różnego pochodzenia i powikłania kliniczne stanów przebiegających z hiperurykemią, zwłaszcza jawna dna moczanowa, nefropatia moczanowa (np. w trakcie leczenia nowotworów) oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych. Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykemią, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne. Choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub wywołane jest leczeniem cytotoksycznym. Zaburzenia czynności niektórych enzymów, prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.: fosforybozylotransferazy hipoksyantynowo-guaninowej (np. zespół Lescha-Nyhana), glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu), syntetazy fosforybozylpirofosforanowej, amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej, fosforybozylotransferazy adeninowej. **Dawkowanie i sposób podania:** Produkt leczniczy Milurit należy stosować doustnie raz na dobę, po posiłku. Produkt leczniczy Milurit jest dobrze tolerowany przez pacjentów, zwłaszcza jeśli przyjmowany jest po posiłkach. Jeśli dobową dawkę produktu leczniczego jest większa niż 300 mg i wystąpi objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, lek można podawać w dawkach podzielonych. **Dozory:** Podawanie allopurinolu należy rozpocząć od stosowania małej dawki leku, np. 100 mg na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Początkową dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy wpływ stosowanej dawki na stężenie moczanów w surowicy nie jest zadowalający. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (patrz w punkcie: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek). Zaleca się następujące schematy dawkowania: 100 do 200 mg na dobę w stanach lekkich; 300 do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich; 700 do 900 mg na dobę w stanach ciężkich. Jeśli konieczne jest obliczenie dawki na kilogram masy ciała, należy stosować następujący zakres dawek: 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę. **Dzieci i młodzież (dzieci poniżej 15 lat):** Zalecana dawka to 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci jest rzadko wskazane, z wyjątkiem chorób nowotworowych (szczególnie białaczki) i niektórych zaburzeń enzymatycznych, takich jak zespół Lescha-Nyhana. **Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku:** Ze względu na brak specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnią zadowalającą redukcję moczanów. Szczególną uwagę należy zwrócić na zalecenia w zaburzonej czynności nerek i w niektórych przypadkach wymienionych w punkcie: „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”. **Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** Allopurinol i jego metabolity wydane są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. Poniższy schemat służyć jako wskazówka do modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek. Klirens kreatyniny: >20ml/min - dawkowanie standardowe; 10 do 20 ml/min - 100 do 200 mg na dobę; < 10 ml/min - 100 mg/dobę lub podawanie w dłuższych odstępach czasu. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub też podawanie dawki 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 godziny. Jeśli możliwe jest monitorowanie stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurinolu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynolu było mniejsze niż 100 μmol/l (15,2 mg/l). Allopurinol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy dwa lub trzy razy w tygodniu, należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300-400 mg produktu leczniczego Milurit tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jednocześnie podawanie allopurinolu i tiadazydowych leków moczopędnych wymaga szczególnej ostrożności. Allopurinol należy poddawać w najmniejszej skutecznej dawce, starannie monitorując czynność nerek. **Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego. Zaleca się okresowe wykonywanie testów czynnościowych wątroby we wstępnym okresie leczenia. **Dawkowanie w leczeniu chorób z intensywnym obrotem moczanowym,** np. w chorobach nowotworowych, w zespole Lescha-Nyhana. Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego Milurit przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego w celu wyrównania hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii. Istotne jest zapewnienie właściwego nawodnienia pacjenta w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczanów/kwasu moczowego. Produkt leczniczy Milurit należy stosować w dawkach mieszających się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania. W przypadku pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią moczanową zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka odkładania złogów ksyantyny oraz (lub) oksypurynolu, co mogłoby niekorzystnie wpłynąć na stan kliniczny pacjenta. **Monitorowanie pacjentów:** We właściwych odstępach czasu należy oznaczać stężenie moczanów w surowicy i w moczu oraz kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawki produktu leczniczego. **Zalecenia dotyczące dawkowania przy występowaniu reakcji skórnych:** W razie wystąpienia reakcji skórnych należy natychmiast zaprzest podawania allopurinolu. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych można przywrócić podawanie allopurinolu w małej dawce (np. 50 mg/dobę) po starannym rozważeniu występujących zagrożeń. Następnie można stopniowo zwiększać dawkę monitorując występowanie reakcji skórnych i innych ewentualnych działań niepożądanych. W razie nawrotu wysypki należy odstawić allopurinol na stałe, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia następnych reakcji skórnych. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na allopurinol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwiczne oddzielenie się naskórka (TEN). Reakcje nadwrażliwości na allopurinol mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi - DRESS) oraz SJS/TEN. Reakcje te są rozpoznawaniai klinicznie, a ich postacie kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji o stosowaniu leku. W razie wystąpienia takich reakcji w każdym momencie leczenia należy natychmiast przerwać stosowanie allopurinolu. Nie należy ponownie narażać na kontakt i lekkiem pacjencie z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórných reakcji nadwrażliwości. Wykazano, że allel HLA-B*5801 jest powiązany z ryzykiem ogólnoustrojowego zespołu nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. TEN). Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: do 20% w populacji chińskiej (Han), 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego. Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego o tym wykrycia HLA-B*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurinolem u podgrup pacjentów o znacznej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLA-B*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem. Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone. Jeśli pacjent jest nosicielem allelu HLA-B*5801 (dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego), nie należy rozpoczynać leczenia allopurinolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy DRESS albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów. Objawy SJS lub TEN mogą wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek jednocześnie stosujący leki moczopędne (zwłaszcza tiadazydowe) mogą być zagrożeni zwiększonym ryzykiem rozwoju reakcji nadwrażliwości, w tym SJS/TEN związanych z allopurinolem. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów w kierunku występowania objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN u pacjentów należy poinformować, aby w razie pojawienia się pierwszych objawów natychmiast i na stałe przerwali leczenie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego (patrz punkt Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi czy inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Milurit w tej grupie pacjentów (patrz dawkowanie w u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek). Ogólnie uważa się, że bezobjawowa hiperurykemia nie jest wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Milurit i może być wyrównana przez podawanie płynów, zastosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie jej przyczyny. Nie należy rozpoczynać leczenia allopurinolem do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dna moczanowego ponieważ może to wywołać kolejne napady. W początkowym okresie leczenia produktem leczniczym Milurit, podobnie jak w przypadku środków wykrztusyjnych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego też zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwdziałającego lub kłóczyzny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zasięgnąć odpowiednich informacji z literatury fachowej, dotyczących szczegółowych zaleceń dawkowania i środków ostrożności i ostrzeżeń. Jeśli u pacjenta przyjmującego allopurinol wystąpi ostry napad dna, należy kontynuować leczenie allopurinolem nie zmieniając dawki produktu leczniczego i jednocześnie podawać odpowiedni lek przeciwpalczny. Allopurinol nie wolno przepisywać pacjentom leczonym azatiopryną lub 6-merkaptopryną, chyba że dawka tych leków jest zmniejszona do 25% pierwotnie przepisanej dawki. Odkładanie się złogów ksyantynowych: W stanach, w których występuje znaczne zwiększenie wytworzenia moczanów (np. w chorobach nowotworowych i podczas ich leczenia, w zespole Lescha-Nyhana) całkowite stężenie ksyantyny w moczu może, w rzadkich przypadkach, zwiększyć się na tyle, by spowodować odkładanie się złogów ksyantynowych w drogach moczowych. Ryzyko to można zminimalizować zapewniając właściwe nawodnienie pacjenta w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu. Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych: Poniżej prawidłowe leczenie produktem leczniczym Milurit doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje niewielka możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie. W trakcie leczenia dny i kamicy moczowej dobową objętość moczu musi wynosić co najmniej 2 litry, a pH moczu musi zawierać się w zakresie 6,4-6,8. Hemochromatoza: Główne działanie allopurinolu w leczeniu dny polega na hamowaniu enzymu oksydazy ksyantynowej. Oksydaza ksyantynowa może uczestniczyć w redukcji i usuwaniu zmagazynowanego w wątrobie żelaza. Niektóre badania na gryzoniach wykazały zwiększone magazynowanie żelaza w zwierząt leczonych allopurinolem, choć są badania, które tego nie potwierdzają. Badanie obejmujące 28 zdrowych ochotników nie wykazało zmian w wątrobowym magazynowaniu żelaza podczas leczenia allopurinolem. Nie ma badań oceniających bezpieczeństwo stosowania allopurinolu u pacjentów z hemochromatozą. Podawanie allopurinolu chorym lub ich bliskim krewnym powinno odbywać się z dużą ostrożnością. Zaburzenia tarczycy: W długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5 μIU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurinolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurinolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy. Każda tabletka leku Milurit 100 mg zawiera 50 mg laktazy. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. **Działania niepożądane:** Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od stosowanej dawki oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami. Częstość występowania przypisane do wymienionych poniżej działań niepożądanych zostały określone w przybliżeniu, dla większości z tych działań nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstotliwość występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu leku do obrotu określone jako występujące rzadko lub bardzo rzadko. Częstość występowania określono w następujący sposób: Poniższe działania niepożądane zostały podzielone na następujące kategorie: Bardzo często ≥1/10; Często ≥1/100 do <1/10; Niebity często ≥1/1 000 do <1/100; Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000; Bardzo rzadko <1/10 000; Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane, związane ze stosowaniem allopurinolu, występują rzadko w populacji leczonych pacjentów i w większości przypadków mają niewielkie nasilenie. Częstość występowania działań niepożądanych większa jest w przypadkach współistniejącej choroby nerek i (lub) wątroby. **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Bardzo rzadko: Czynnosc. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: agranulocytoza, trombocytopenia, granulocytoza, leukopenia, leukocytoza, eozynofilia i wybiórcza aplazja czerwonych krwinek. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Niebity często: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje skórne ze złuszczeniem naskórka, gorączka, powiększeniem węzłów chłonnych, pseudochłoniakiem, bólami stawów, leukopenią i (lub) eozynofilią (DRESS), zespołem Stevensa-Johnsona i toksycznym martwicznym oddzieleniem się naskórka, występują rzadko (patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej). Związane z tym zapalenie nerek i odczynny tkankowy mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym powiększeniem wątroby i śledziony, zapaleniem wątroby, zespołem znikających przewodów żółciowych (zniszczenie oraz zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), zaburzeniami czynności nerek i bardzo rzadko drgawkami. Zmiany mogą wystąpić również w innych narządach (np. wątroba, płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy i okrężnica). Bardzo rzadko opisywano wstrząs anafilaktyczny. Tęgo rodzaju objawy mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Jeżeli wystąpią, produkt leczniczy Milurit należy odstawić NATYCHMIAST i NA STAŁE. Nie należy ponownie podawać produktu leczniczego pacjentom, u których wystąpił zespół nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórných reakcji nadwrażliwości. W momencie wystąpienia uogólnionych reakcji nadwrażliwości zazwyczaj występują zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, szczególnie w przypadkach kończących się zgonem (patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Bardzo rzadko: Angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T. Bardzo rzadko po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionej limfadenopatii opisywano angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu produktu leczniczego Milurit. Bardzo rzadko: Wstrząs anafilaktyczny. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Bardzo rzadko: cukrzyca, hiperlipidemia. Zaburzenia psychiczne: Bardzo rzadko: depresja. Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo rzadko: śpiączka, porażenia, ataksja, neuropatia, parestezie, senność, bóle głowy, zaburzenia smaku. Zaburzenia oka: Bardzo rzadko: zaćma, zaburzenia widzenia, zmiany w obszarze plamki żółtej. Zaburzenia ucha i błędnika: Bardzo rzadko: zawroty głowy. Zaburzenia serca: Bardzo rzadko: dławica piersiowa, bradykardia. Zaburzenia naczyń: Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze. Zaburzenia żołądka i jelit: Niebity często: wymioty, nudności, biegunka; Bardzo rzadko: nawracające krwawe wymioty, biegunki niestowięce, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmiana częstości wypróżnień; Częstość nieznana: bóle brzucha. We wcześniejszych badaniach klinicznych odnotowywano występowanie nudności i wymiotów. Późniejsze doniesienia wskazują, że objawy te nie stanowią poważnego problemu i można im zapobiec przyjmując produkt leczniczy Milurit po posiłkach. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Niebity często: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; Rzadko: zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby). Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka; Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (TEN); Bardzo rzadko: Obrzęk naczyńnorożowy, rumień trwały, łysienie, odbarwienie włosów. Reakcje skórne są najczęściej występującymi działaniami niepożdanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą to być zmiany swędzące, grudkowo-plamiste, czasem plamiste i rzadko łuskowate, które jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczne oddzielenie się naskórka (SJS/TEN). Ryzyko wystąpienia SJS, TEN i innych ciężkich reakcji nadwrażliwości jest najwyższe w pierwszych tygodniach leczenia. W opowywaniu takich reakcji najlepsze efekty daje wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie leku, który jest podejrzany o takie działanie. W przypadku wystąpienia takich zmian, produkt leczniczy Milurit należy NATYCHMIAST odstawić. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych można w razie potrzeby przywrócić podawanie allopurinolu w małej dawce (np. 50 mg/dobę), a następnie stopniowo zwiększać dawkę. Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopurinolem. Jeżeli zmiany skórne wystąpią ponownie, produkt leczniczy Milurit należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego). W przypadku gdy nie można wykluczyć wystąpienia SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie podawać allopurinolu ze względu na ryzyko ciężkich, a nawet zakończonych zgonem reakcji. Rozpoznanie kliniczne zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka pozostaje nadal podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych. Jeśli na którymkolwiek etapie leczenia pojawia się tego typu reakcje, allopurinol należy odstawić natychmiast i na stałe. Zgłaszano występowanie obrzęku naczyńnorożowego z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez takich objawów. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bardzo rzadko: bóle mięśniowe. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Bardzo rzadko: krwimocz, gorączka; Rzadko: kamica moczowa. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Bardzo rzadko: nieplodność u mężczyzn, zaburzenia erekcji, ginekomastia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo rzadko: obrzęki, ogólne złe samopoczucie, osłabienie, gorączka. Zgłaszano występowanie gorączki z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Milurit, jak i bez takich objawów (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego). Badania diagnostyczne: Często: Podwyższenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH). Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiojnych, ul. A. Jerozolimskiego 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48224921301, faks: +48224921309; e-mail: ndo@urp.gov.pl. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Milurit 100 mg i Milurit 300 mg odpowiednio nr R/1632 i 4148 wydane przez MZ. **Kategoria odpowiedzialności leku:** Rp. Cena urzędowa detaliczna: Milurit 100 mg x 50 tabl. i Milurit 300 mg x 30 tabl. wynosi odpowiednio: 8,52 zł i 14,94 zł. Wysokość dopłaty dla pacjenta wynosi odpowiednio: 3,20 zł i 3,20 zł. **Podmiot odpowiedzialny:** Proterapia Sp. z o.o., Polska. Dodatkowych informacji o leku udziela: EGIS Polska Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45D, 02-146 Warszawa, tel.: +48 22 417 92 00, faks: +48 22 417 92 92, www.egis.pl. [01.2019]

1. TykarskiA, et al., „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-rok 2019” Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, numer 1

2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.

„Zrywam z hiperurykemią”



Kwas moczowy to niezależny
czynn timer ryzyka sercowo-naczyniowego¹

Podstawowe zasady leczenia
pozahipotensyjnego u pacjenta
z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią¹:



Należy rozważyć zastosowanie allopurinolu
w dawce wzrastającej ≥ 300 mg



Pacjent z nadciśnieniem tętniczym,
wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i hiperurykemią.
Stężenie kwasu moczowego $> 5-6$ mg/dl (297,5-357 $\mu\text{mol/l}$)



Osiągnij docelową wartość < 5 mg/dl (297,5 $\mu\text{mol/l}$)



odpłatność
3,20 zł
dla pacjenta²

Trzy składniki i tylko jedna tabletką...



TRIPLIXAM®
perindoprilum argininum + indapamidum + amlodipinum



Mistrzowskie połączenie

...w czterech dawkach

perindopryl z arginina	indapamid	amlodypina	perindopryl z arginina	indapamid	amlodypina
5	1,25	5	10	2,5	5
5	1,25	10	10	2,5	10