

Oporne nadciśnienie tętnicze — postępy w diagnostyce i leczeniu

Resistant hypertension — progress in diagnosis and treatment

Elżbieta Szwench¹, Elżbieta Florczak¹, Aleksander Prejbisz¹, Jacek Kądziała², Adam Witkowski², Andrzej Januszewicz¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

WSTĘP

Zagadnienie opornego nadciśnienia tętniczego (ONT) w ciągu ostatnich lat stanowi problem o rosnącym znaczeniu klinicznym. Należy zwłaszcza odnotować coraz większą liczbę opracowań dotyczących tego zagadnienia, które ukazując się na łamach prestiżowych czasopism medycznych, znacząco pogłębiają wiedzę o częstości występowania, przyczynach i następstwach ONT. Omawiana problematyka dotyczy lekarzy wielu specjalności, m.in. kardiologów, hipertensjologów, nefrologów, a także lekarzy rodzinnych [1–4].

Podkreśla się, że chory na ONT charakteryzuje się zazwyczaj bardziej wyrażonym rozwojem wczesnych i późnych powikłań narządowych w porównaniu z pacjentem ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym — wyniki dotychczasowych badań wskazują zwłaszcza na wyższe ryzyko wystąpienia udaru mózgu i innych poważnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [1–4].

Zasady postępowania z chorym na ONT zostały zawarte w aktualnych wytycznych *European Society of Hypertension i European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 r. oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 r. Zagadnieniu temu poświęcono odrębne, ogłoszone w 2008 r. zalecenia opracowane przez *American Heart Association* (AHA), które omówiono w dalszej części opracowania [5–7].

Należy też odnotować, że w końcu 2009 r. ESH opublikowało dokument, w którym ponownie oceniono wytyczne z 2007 r. w odniesieniu do badań i metaanaliz opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat. W aktualizacji wytycznych przedstawiono m.in. zasady optymalnego doboru i łączenia leków hipotensyjnych w celu osiągnięcia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego [8].

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat ONT, z uwzględnieniem najnowszych doniesień dotyczących postępów w diagnostyce i leczeniu — ze względu na ograniczone ramy przedstawiono wybrane zagadnienia mające ważne znaczenie kliniczne.

DEFINICJA I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Obecnie najczęściej stosowana definicja określa ONT jako sytuację, w której mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej 3 leków hipotensyjnych, z wykorzystaniem diuretyku, nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości docelowych [6–8].

Ostatnio zaproponowano również inną definicję, zgodnie z którą oporność na terapię oznacza konieczność przyjmowania 4 i więcej leków hipotensyjnych w celu zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego [6–8].

W 2010 r. opublikowano wyniki kolejnej edycji badania NHANES, przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych w latach 2007–2008. Należy odnotować istotną poprawę stopnia kontroli nadciśnienia tętniczego w porównaniu z latami 1988–1994, w których nadciśnienie tętnicze było kontrolowane u 27,3% chorych; w latach 2007–2008 stwierdzono uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u 50,1% pacjentów [9].

Trzeba jednak zaznaczyć, że mimo tak znaczącego polepszenia skuteczności leczenia omawianej choroby nadal oporność na terapię stwierdza się u wysokiego odsetka osób. Rzeczywista częstość występowania ONT nie została jednoznacznie ustalona. Z dotychczasowych opracowań wynikało, że występuje ono u ok. 5 % ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze pozostających pod opieką lekarzy praktyków. Natomiast opublikowane w 2009 r. wyniki badania

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 3434 339, faks: +48 22 3434 517, e-mail: ajanu@op.pl

Praca wpłynęła: 28.02.2011 r. Zaakceptowana do druku: 02.03.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

oceniającego w latach 2002–2005 skuteczność terapii w grupie ponad 29 tys. chorych w Stanach Zjednoczonych wskazuje na znacznie wyższy — sięgający blisko 13% — odsetek występowania ONT w tej populacji [10]. Potwierdzają to najnowsze obserwacje opublikowane w 2011 r., oparte na ocenie populacji chorych na nadciśnienie tętnicze w Hiszpanii, w których odsetek pacjentów z ONT wynosił 12% [11].

Należy wspomnieć, że odsetek występowania ONT znacząco wzrasta wśród chorych na nadciśnienie tętnicze hospitalizowanych w ośrodkach referencyjnych, przykładowo przyjmuje się, że częstość ta wynosi 50% i więcej w ośrodkach klinicznych o profilu nefrologicznym [1].

PRZYCZYNY ROZWOJU OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W dostępnym piśmiennictwie istnieje stosunkowo mała liczba badań klinicznych oceniających przyczyny rozwoju ONT. W badaniu, do którego włączono 91 chorych z nieskutecznie leczonym 3 lekami hipotensyjnymi nadciśnieniem tętniczym, za oporność nadciśnienia u 43% osób odpowiadał niewłaściwy schemat terapii (zwłaszcza związany ze zbyt małymi dawkami diuretyków), u 22% pacjentów — zła tolerancja leków, a u 10% — nieprzestrzeganie zaleceń. W badanej grupie u 11% osób stwierdzono obecność wtórnego nadciśnienia tętniczego [12].

W opracowaniu Garga i wsp. [13] opublikowanym w 2005 r., do którego włączono 141 chorych z ONT u 58% chorych, oporność nadciśnienia wynikała z nieadekwatnego schematu leczenia, 16% pacjentów nie stosowała się do wydanych zaleceń, a u 5% stwierdzono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego. U 9% badanych u podłoża oporności leżały zaburzenia psychosomatyczne, a u 6% chorych nie udało się ustalić przyczyny prowadzącej do rozwoju oporności nadciśnienia [13].

Knigh i wsp. [14] przeanalizowali czynniki o potencjalnym wpływie na niepowodzenie w uzyskaniu właściwej kontroli leczenia nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że największe prawdopodobieństwo niepowodzenia prowadzonej terapii występuje u osób starszych, chorych nie poinformowanych przez lekarza o konieczności osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia krwi, osób przyjmujących wiele leków lub u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane leku.

We wspomnianych już zaleceniach AHA przedstawiono kliniczną charakterystykę populacji chorych na ONT. Zwrócono uwagę, że do czynników predysponujących i/lub związanych z rozwojem ONT należą zwłaszcza [6]:

- bardziej zaawansowany wiek;
- wysokie/wyższe wyjściowe ciśnienia tętnicze (zwłaszcza skurczowe);
- otyłość;
- nadmierne spożycie soli kuchennej;
- przewlekła choroba nerek;
- cukrzyca;
- przerost mięśnia lewej komory;

- rasa czarna;
- płeć kobieca;
- miejsce zamieszkania — południowe stany Stanów Zjednoczonych (ocena badanych populacji dotyczyła badań przeprowadzonych w USA).

W opracowaniu McAdama-Marxa i wsp. [10] z 2009 r. do czynników związanych z rozwojem ONT zaliczono płeć żeńską, bardziej zaawansowany wiek, wyższy wskaźnik masy ciała (BMI), wyższe wyjściowe ciśnienie tętnicze oraz współistnienie cukrzycy i przewlekłej choroby nerek.

Wyniki badań prowadzonych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie wskazują na częste współistnienie zaburzeń przemiany węglowodanowej i lipidowej oraz zespołu metabolicznego u chorych na ONT. Należy również zaznaczyć, że u znacznego odsetka chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym (19%) stwierdzono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego — pierwotny hiperaldosteronizm, zwężenie tętnicy nerkowej i zespół Cushinga [15].

We współczesnych zaleceniach zgodnie podkreśla się, że jedną z najczęstszych przyczyn ONT jest niestosowanie się do zaleconego schematu terapeutycznego i nieprzestrzeganie zasad modyfikacji stylu życia, w tym przyrostu masy ciała, zmniejszenia spożycia alkoholu czy zaniechania palenia tytoniu. Oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie może również wynikać z przeciążenia objętościowego spowodowanego nadmierną podażą sodu, postępującym uszkodzeniem nerek, hiperaldosteronizmem czy niewykorzystaniem diuretyków lub niewłaściwym ich stosowaniem [6, 7].

W zaleceniach AHA u chorych na ONT podkreśla się zwłaszcza konieczność potwierdzenia „prawdziwej” oporności i wykluczenia rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego. Często bowiem obserwuje się pozorną oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie, wynikającą m.in. z błędów w pomiarze ciśnienia krwi. Zwrócono uwagę na konieczność przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Bardzo ważna jest odpowiednia farmakoterapia, z uwzględnieniem antagonisty receptora aldosteronu. Podkreśla się też, że konieczne jest skierowanie pacjenta do specjalisty w przypadku, gdy nadciśnienie tętnicze pozostaje niekontrolowane przez 6 miesięcy leczenia [6].

Omawiając przyczyny prowadzące do rozwoju ONT, należy zaznaczyć, że obecnie przedmiotem uwagi jest znaczenie zaburzeń snu w patofizjologii ONT. W 2010 r. opublikowano ESH *Scientific Newsletter*, w którym zwrócono uwagę na rosnącą liczbę dowodów łączących różne zaburzenia snu, w tym bezsenność i skrócony czas snu związany ze stylem życia oraz obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS), z występowaniem nadciśnienia tętniczego, stopniem jego kontroli i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [16].

W tabeli 1 podsumowano najczęstsze przyczyny prowadzące do rozwoju ONT.

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny oporności nadciśnienia tętniczego. Opracowano na podstawie [1–6]

- Błędy pomiaru ciśnienia krwi (w tym również używanie zbyt małego mankietu u chorego z dużym obwodem ramienia)
- Tak zwane izolowane nadciśnienie gabinetu lekarskiego („nadciśnienie białego fartucha”)
- Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich
- Niesystematyczne przyjmowanie leków hipotensyjnych
- Niewłaściwe połączenia lekowe
- Stosowanie zbyt małych dawek leków
- Niedostateczne wykorzystanie diuretyku
- Stosowanie (zwłaszcza bez diuretyku) leków bezpośrednio rozszerzających tętniczkę
- Interakcje lekowe osłabiające działanie leków hipotensyjnych:
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne
 - inhibitory cyklooksigenazy
- Przyczyny związane ze stosowanymi lekami:
 - kokaina, amfetamina i inne narkotyki
 - leki sympatykomimetyczne (leki zmniejszające obrzęk błony śluzowej, leki zmniejszające łaknienie)
 - doustne środki antykoncepcyjne
 - steroidy nadnerczowe
 - cyklosporyna i takrolimus
 - erytropoetyna
 - preparaty zawierające lukrecję
- Nieprzestrzeganie zmian w trybie życia, a zwłaszcza:
 - nadużywanie alkoholu
 - utrzymująca się otyłość
 - palenie tytoniu
 - nadmierne spożycie sodu
- Zespół metaboliczny (insulinooporność)
- Postępująca niewydolność nerek
- Nierozpoznane nadciśnienie wtórne, a zwłaszcza:
 - zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu
 - pierwotny hiperaldosteronizm
 - nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
 - guz chromochłonny
 - zespół Cushinga
 - choroby tarczycy i przytarczyc
 - koarktacja aorty
- Przewlekłe zespoły bólowe
- Utrzymujące się stany lękowe/uczucie niepokoju
- Zaburzenia struktury snu o typie bezsenności
- Depresja
- Inne

ZNACZENIE METOD POMIARU CIŚNIENIA W DIAGNOSTYCE I LECZENIU OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Współczesne zalecenia dotyczące postępowania w ONT podkreślają znaczenie przestrzegania zasad prawidłowego wykonywania pomiarów ciśnienia tętniczego. Wyniki najnowszych

badania wskazują również na znaczenie prognostyczne braku nocnego spadku ciśnienia tętniczego i wysokości ciśnienia tętna oraz wartości wskaźnika AASI w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na ONT w obserwacji odległej [17].

W zaleceniach AHA zwrócono uwagę, że wykorzystanie różnych metod pomiaru ciśnienia tętniczego w celu wykluczenia rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego zajmuje kluczowe miejsce w schemacie postępowania z chorym na ONT. Podkreśla się zwłaszcza znaczenie samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego i całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego. Zaznaczono, że ONT jest jednym z ustalonych wskazań do wykonania całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego, która pozwala na identyfikację osób z nadmiernie wyrażonym efektem białego fartucha i „rzekomą” opornością [6].

W 2010 r. opublikowano również wyniki kolejnych badań popierających reprezentowany przez wielu badaczy nadciśnienia tętniczego pogląd, że pomiary domowe i całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego powinny być jak najpowszechniej stosowane w diagnostyce nadciśnienia tętniczego — w tym opornego — oraz szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego i ocenie skuteczności leczenia hipotensyjnego [18, 19].

Na dodatkowe korzyści z zastosowania pomiarów domowych wskazuje metaanaliza Agarwala i wsp. [20], którą objęto 9446 chorych włączonych do 37 badań. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że zastosowanie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego może wpływać na poprawę skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego [20].

Należy odnotować opublikowanie na łamach *Journal of Human Hypertension* praktycznych wytycznych ESH dotyczących wykonywania domowych pomiarów ciśnienia tętniczego. Dokument ten zwięźle przedstawia i uaktualnia stanowisko ESH z 2008 r. Eksperti ESH w swoim stanowisku z 2010 r. uznali za wskazane wykonywanie samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego m.in. w celu oceny ONT [21].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W zaleceniach AHA zwrócono uwagę, że zwłaszcza w badaniach Framingham i ALLHAT współistnienie otyłości (definiowanej jako BMI > 30 kg/m²) stanowiło jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych rozwoju ONT. Podkreślono, że oporność nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych wiąże się ze złożoną patogenezą otyłości, m.in. upośledzoną zdolnością do wydalania ładunku sodu z organizmu przez nerki, zwiększoną aktywnością układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron [6]. Do innych ważnych przyczyn rozwoju oporności nadciśnienia tętniczego wchodzących w zakres niekorzystnych nawyków chorego zaliczono nadmierną podaż sodu i picie alkoholu [6].

Celem randomizowanego w układzie naprzemiennym badania przeprowadzonego w grupie chorych z ONT przy-

mujących średnio 3–4 leków hipotensyjnych było prześledzenie wpływu ograniczenia podaży sodu w diecie na ciśnienie krwi. Chorzy stosowali dietę niskosodową (50 mmol/24 h) przez 7 dni, a następnie po 2-tygodniowym okresie *wash out* stosowali dietę bogatosodową (250 mmol/24 h) przez 7 dni. U pacjentów pozostających na diecie niskosodowej w porównaniu z osobami otrzymującymi dietę bogatosodową stwierdzono obniżenie ciśnienia skurczowego o 22,7 mm Hg i rozkurczowego o 9,1 mm Hg. Wyniki badań wskazują, że chorych na ONT cechuje duża sodowrażliwość. Ponadto dowodzą, że zwiększona podaż sodu w diecie może odgrywać ważną rolę w rozwoju oporności na leczenie hipotensyjne. Autorzy podkreślają znaczenie ograniczenia podaży sodu w diecie u chorych na ONT, dostrzegając trudności w jej stosowaniu w warunkach codziennego życia [22].

FARMAKOTERAPIA OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Jak wspomniano, zgodnie ze współczesnymi zaleceniami, nadciśnienie tętnicze najczęściej określa się jako odporne, gdy mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości docelowych. W analizie wyników klinicznego badania ALL-HAT oszacowano, że 8% chorych włączonych do omawianego programu wymagało stosowania 4 i więcej leków hipotensyjnych. Ponadto stwierdzono, że u 15% chorych objętych badaniem zostały spełnione kryteria rozpoznania ONT [23].

Panuje zgodny pogląd, że oprócz nieprzestrzegania zasad modyfikacji stylu życia do najczęstszych przyczyn ONT należy niewłaściwy schemat leczenia hipotensyjnego i/lub nie stosowanie się do zaleceń terapeutycznych.

Trzeba też wspomnieć o znaczeniu współistnienia zaburzeń nastroju z rozwojem ONT. W opublikowanej w 2010 r. analizie Eze-Nliam i wsp. [24], do której włączono 8 badań i łącznie 42 790 chorych na nadciśnienie tętnicze, wykazano związek między występowaniem depresji a niższym odsetkiem chorych przestrzegających zaleceń dotyczących stosowania leków hipotensyjnych [24].

Ostatnio opublikowano kilka wyników badań wskazujących na istotną poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na ONT w wyniku dołączenia do leczenia antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu lub eplerenonu, a zagadnienie to szerzej omówiono w dalszej części opracowania [2].

W zaleceniach AHA wiele miejsca poświęcono zagadnieniu przestrzegania odpowiedniej farmakoterapii, z uwzględnieniem antagonisty receptora aldosteronu w wybranych sytuacjach klinicznych [6].

Podsumowując zasady leczenia hipotensyjnego u chorych na ONT, należy podkreślić, że [2, 6–8]:

- jeżeli to możliwe — zaleca się wyeliminowanie lub zmniejszenie dawek leków lub substancji stosowanych z innych przyczyn (np. niesteroidowych leków przeciw-

zapalnych) powodujących wzrost ciśnienia krwi i/lub osłabiających działanie przyjmowanych jednocześnie leków hipotensyjnych;

- wykorzystanie leków moczopędnych powinno uwzględniać stopień wydolności nerek;
- konieczne jest właściwe połączenie 2 leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania — do schematu leczenia o udokumentowanej skuteczności i korzyściach należy zwłaszcza połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu z antagonistą wapnia; zwrócono jednak uwagę, że w terapii cięższych postaci nadciśnienia tętniczego większą skutecznością odznacza się połączenie 2 leków uwzględniające diuretyk w porównaniu ze schematem bez wykorzystania leku moczopędnego;
- u części chorych konieczne jest połączenie 3 i więcej leków hipotensyjnych — przykładem korzystnego skojarzenia jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu z antagonistą wapnia i z diuretykiem tiazydowym; zwrócono jednak uwagę, że w przeciwieństwie do różnych schematów połączeń 2 leków, brakuje szeroko zakrojonych badań klinicznych porównujących i oceniających skuteczność różnych skojarzeń 3 leków hipotensyjnych — w tych sytuacjach dobór schematu leczenia jest wynikiem najczęściej klinicznego doświadczenia lekarza prowadzącego terapię;
- przy konieczności stosowania 3 leków hipotensyjnych schemat leczenia można uprościć poprzez włączenie preparatu złożonego zawierającego 2 leki hipotensyjne;
- przy wyborze leku beta-adrenolitycznego istnieje korzyść ze stosowania preparatu łączącego zdolność blokady receptorów beta- i alfa-adrenolitycznych;
- w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zaleca się dołączenie leku z grupy antagonisty receptora aldosteronu;
- jeżeli to możliwe — należy określić profil reninowy u chorego na ONT;
- w leczeniu ONT skuteczne były niektóre leki starszych generacji: bezpośrednio rozszerzające tętniczki (hydralazyna) lub działające ośrodkowo (klonidyna); zaznaczono skuteczność minoksydylu, obecnie niestosowanego już w terapii nadciśnienia tętniczego.

W zaleceniach AHA dokładnie omawia się zwłaszcza zasady właściwego stosowania leków moczopędnych w schemacie leczenia hipotensyjnego. Zwrócono uwagę, że diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne wykazują największą skuteczność u chorych z prawidłową czynnością wydalniczą nerek. Istotne jest, że w miarę narastania upośledzenia funkcji wydalniczej nerek dochodzi do zmniejszenia ich skuteczności, a przy wartości przesączania kłębuszkowego (GFR) niższej niż 40 ml/min działanie diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych jest znacznie słabsze; przyjmuje się, że w przypadku GFR < 30 ml/min nie znajdują zastosowania. U chorych z upośledzoną czynnością nerek można natomiast

stosować diuretyki pętlowe, i to u osób z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek nawet w stadium 5 przewlekłej choroby nerek, gdy GFR jest niższa od 15 ml/min; chorzy z niewydolnością nerek wymagają podania zwiększonych dawek tych leków [6].

LECZENIE OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO — MIEJSCE ANTAGONISTÓW RECEPTORA ALDOSTERONU

Leki z omawianej grupy — spironolakton i eplerenon — charakteryzują się stosunkowo łagodnym działaniem hipotensyjnym i moczopędnym, oddziałując na cewkę dalszą, powodują zmniejszenie zwrotnego wchłaniania sodu i zapobiegają utracie potasu z moczem. Antagoniści receptora aldosteronu w terapii ONT stosowano do niedawna przede wszystkim u chorych z niektórymi wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego przebiegającymi z utratą potasu, zwłaszcza z pierwotnym hiperaldosteronizmem. W ostatnich latach znalazły zastosowanie w leczeniu skojarzonym ONT, a eplerenon ze względu na udokumentowaną skuteczność hipotensyjną znalazł również miejsce w terapii hipotensyjnej nadciśnienia pierwotnego [25].

Omawiając miejsce antagonistów receptora aldosteronu w terapii ONT, warto przytoczyć wyniki badania RENALDO opublikowanego w 2010 r. Jego głównym celem było potwierdzenie hipotezy, że wskaźnik aldosteron–renina może być przydatny w przewidywaniu działania hipotensyjnego antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu — w porównaniu z działaniem hipotensyjnym diuretyku tiazydowego (bendroflumetiazyd). Badanie, którym objęto 111 chorych z nadciśnieniem tętniczym, przeprowadzono z randomizacją w układzie naprzemiennym (*cross-over*). Czas obserwacji wynosił 12 tygodni. Pacjentów podzielono na 2 grupy: z wysokim i niskim wskaźnikiem aldosteron–renina (chorzy z pośrednimi wartościami wskaźnika nie byli włączani do badania) [25]. Stwierdzono, że skuteczność spironolaktonu była podobna w obu grupach pacjentów. Spironolakton (50 mg/dz.) wykazał większą skuteczność hipotensyjną w porównaniu z diuretykiem (bendroflumetiazyd 2,5 mg/dz.). Autorzy wnioskują, że oznaczanie wskaźnika aldosteron–renina nie jest przydatne w przewidywaniu skuteczności hipotensyjnej, a także w wyborze diuretyku. Większa skuteczność spironolaktonu w porównaniu z małą dawką diuretyku może przemawiać za częstszym stosowaniem spironolaktonu w leczeniu hipotensyjnym chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza jako kolejnego leku dołączanego u chorych na ONT [26].

OPORNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A ZESPÓŁ METABOLICZNY

W zaleceniach AHA dotyczących zasad diagnostyki, klinicznej oceny i leczenia chorych na ONT zwrócono uwagę, że w dotychczasowych badaniach epidemiologicznych i klinicznych współistnienie otyłości (definiowanej jako BMI > 30 kg/m²)

stanowiło, oprócz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i bardziej zaawansowanego wieku, jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych rozwoju opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego [6]. Obecnie postuluje się również istnienie związku między rozwojem oporności nadciśnienia tętniczego a zespołem metabolicznym, którego składową jest m.in. otyłość [27].

Na odnotowanie zasługują wyniki ogłoszonego w 2008 r. badania GOOD, które przeprowadzono u 3370 mieszkańców 12 krajów Europy. Wykazano m.in., że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepoddającym się leczeniu hipotensyjnym częstość występowania zespołu metabolicznego była ok. 2-krotnie większa (67% v. 36%) niż u osób ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Zwraca uwagę fakt, że aż 95,3% chorych z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2 charakteryzowało się brakiem skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego w czasie leczenia hipotensyjnego [28].

Podkreśla się, że oporność nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym wiąże się ze złożoną patogenetą otyłości, m.in. z upośledzoną zdolnością do wydalania ładunku sodu z organizmu przez nerki, zwiększoną aktywnością układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron. Temu zagadnieniu odrębne opracowanie poświęcili Sowers i wsp. [29], które opublikowali w *Annals of Internal Medicine* w 2009 r.

OPORNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A CUKRZYCA TYPU 2

W zaleceniach AHA podkreślono, że w dotychczasowych badaniach epidemiologicznych i klinicznych współistnienie cukrzycy stanowiło jeden z najważniejszych czynników prognostycznych rozwoju ONT. Jak dotąd wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że w celu osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2 konieczne jest stosowanie średnio 2,8–4,2 leku hipotensyjnego [6]. U chorych na ONT i cukrzycę należy wykluczyć wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza miażdżycowe zwężenie tętnicy lub tętnic nerkowych [6].

W leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą typu 2 należy zwrócić uwagę na [2, 6–8]:

- częściej występującą sodowrażliwość i zwiększoną objętość wewnątrznaczyniową;
- zwiększoną aktywność układu współczulnego i rozwój insulinooporności;
- brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego u części pacjentów;
- skłonność do występowania hipotonii ortostatycznej, co podkreśla znaczenie konieczności pomiaru ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej i stojącej w tej grupie chorych; zaleca się stopniowe, ostrożne wdrażanie leczenia hipotensyjnego i unikanie leków hipotensyjnych mogących nasilić objawy hipotonii ortostatycznej;
- częste występowanie mikroalbuminurii lub białkomoczu.

OPORNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A WYBRANE POSTACI WTÓRNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W aktualnych zalecenia dotyczących postępowania z chorym na ONT podkreśla się znaczenie wykrywania wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. W zaleceniach AHA przedstawiono algorytm diagnostyki i leczenia chorych na ONT. Należy podkreślić, że wykrycie przyczyny prowadzącej do rozwoju nadciśnienia wtórnego zajmuje bardzo ważne miejsce w schemacie postępowania z tymi pacjentami [6]. Zaznaczono, że im starszy wiek i cięższy charakter nadciśnienia tętniczego, im bardziej wyrażone powikłania narządowe, im słabsza reakcja na leczenie hipotensyjne (ONT), tym wyższe jest prawdopodobieństwo wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego. Podkreślono jednocześnie, że choć wtórne postaci nadciśnienia tętniczego są niewątpliwie częstą przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego, rzeczywista częstość ich występowania w omawianej populacji nie została dotychczas jednoznacznie oszacowana w badaniach klinicznych.

Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na przedstawione poniżej badania oceniające związek ONT z pierwotnym hiperaldosteronizmem:

- w badaniu, które przeprowadzili Douma i wsp. [30], oceniono częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u 1616 chorych na ONT; wykazano, że u 1 na 10 chorych na ONT występował pierwotny hiperaldosteronizm;
- w badaniu Calhoun i wsp. [31], do którego włączono 88 chorych na ONT, pierwotny hiperaldosteronizm stwierdzono u co 5. pacjenta (20%);
- do badania, które przeprowadzili Gally i wsp. [32], włączono 90 chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym; omawianą wtórną postać nadciśnienia tętniczego rozpoznano u 17% osób;
- do badania Eide i wsp. [33] włączono 90 chorych na ONT; pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznano u 23% pacjentów;
- w badaniu, którego autorami byli Umpierrez i wsp. [34], obejmującym 100 chorych na ONT i cukrzycę typu 2, pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznano u 14% osób.

Podsumowując wyniki powyższych badań, częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych na ONT mieściła się w zakresie 11–23%. Należy odnotować, że w 2007 r. na łamach czasopisma *Current Hypertension Reports* ukazało się obszerne opracowanie Pimenta i Calhoun [35] poświęcone zagadnieniu związku ONT z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

OPORNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

Problematyka obturacyjnego bezdechu sennego (OBPS) nadal znajduje się w centrum uwagi wielu ośrodków badawczych. Zdaniem wielu autorów OBPS jest najczęstszą wtórną przyczyną nadciśnienia tętniczego u chorych na ONT, a za-

gadnieniu temu poświęcono ostatnio nowe, interesujące badania kliniczne.

Ruttanaumpawan i wsp. [36] porównali częstość występowania OBPS u chorych na ONT i u pacjentów dobranych pod względem płci, wieku i BMI z prawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego (BMI ok. 32–33 kg/m²). Wykazano istotnie wyższą częstość występowania OBPS w grupie chorych na ONT (81% v. 55%).

W odniesieniu do związku OBPS z nadciśnieniem tętniczym i stopniem jego kontroli, interesujące jest również badanie Friedmana i wsp. [37], w którym wykazano, że u osób z OBPS gorsza jakość snu wyrażona skróceniem czasu snu i czasu snu REM oraz niższym wskaźnikiem efektywności snu wiąże się z występowaniem ONT.

Powinno się również wspomnieć o wynikach badania Lozano i wsp. [38], do którego włączono chorych na ONT i OBPS. W 3-miesięcznej obserwacji wykazano, że stosowanie aparatu CPAP w tej grupie osób, zwłaszcza stosowanie go przez odpowiednio długi czas w nocy (> 5,8 h), wiązało się z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi niestosującymi aparatu CPAP. Podkreśla się znaczenie kliniczne uzyskanych wyników ze względu na stosunkowo częste występowanie OBPS w populacji chorych na ONT.

Należy także zwrócić uwagę na badanie Gaddam i wsp. [39], w którym w grupie 12 chorych na ONT wykazano, że leczenie spironolaktonem wiąże się nie tylko z obniżeniem ciśnienia tętniczego, ale również ze zmniejszeniem stopnia nasilenia OBPS. Wyniki tego badania wskazują na nowy kierunek badań nad zastosowaniem antagonistów aldosteronu nie tylko u chorych na ONT, ale również u pacjentów z OBPS.

Na odnotowanie zasługują również badania prowadzone w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie [15]. W grupie chorych na ONT wykazano, że umiarkowany lub ciężki OBPS występuje u 54% pacjentów.

NOWE METODY LECZENIA ZABIEGOWEGO OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Denerwacja nerek

Duże zainteresowanie wywołał opublikowany w 2009 r. w czasopiśmie *Lancet* artykuł dotyczący wpływu odnerwienia nerek na ciśnienie krwi u chorych na ONT. Praca ta ma szczególnie ważne znaczenie, gdyż dotyczy nowej, zabiegowej metody leczenia nadciśnienia tętniczego. Jej zastosowanie uzasadniają obserwacje wskazujące na istotne znaczenie zwiększonej aktywności nerwów współczulnych nerek w rozwoju nadciśnienia tętniczego [40, 41]. Badania miały charakter międzynarodowy, uczestniczył w nim polski ośrodek kliniczny w Krakowie. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa metody i uzasadnienia podjęcia tego typu terapii i objęło 45 chorych na ONT (przyjmujących średnio 4,7 leku hipotensyjnego). Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Zabieg odnerwienia nerek polegał na przeszskórnej ablacji nerwów nerkowych poprzez zastosowanie prądu o wysokiej czę-

stotliwości. Główny punkt końcowy obejmował ocenę zmiany ciśnienia krwi w pomiarach klinicznych i ocenę bezpieczeństwa metody. Skuteczność zabiegu odnerwienia nerek oceniano za pomocą określenia uwalniania noradrenaliny w obrębie nerek (*spillover*). Przed zabiegiem i po jego zakończeniu wykonywano angiografię tętnic nerkowych i angiografię za pomocą rezonansu magnetycznego. Po upływie kolejnych 1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy ciśnienie krwi uległo obniżeniu odpowiednio o $-14/10$, $-21/10$, $-22/11$, $-24/11$ i $-27/17$ mm Hg. Wykazano zmniejszenie uwalniania noradrenaliny do nerek o 47% [41]. Autorzy podsumowują, że odnerwienie nerek powoduje znaczący i utrzymujący się efekt hipotensyjny i nie wiąże się z poważnymi powikłaniami. Podkreślono konieczność przeprowadzenia dalszych, randomizowanych, prospektywnych badań, które pozwolą ocenić przydatność kliniczną tej metody w terapii ONT [41].

W związku z tym duże zainteresowanie wywołało opublikowanie pod koniec 2010 r. badanie *The Simplicity HTN-2 Trial*. Miało ono na celu ocenę skuteczności hipotensyjnej i bezpieczeństwa metody odnerwienia nerek u chorych na ONT. Badania miały charakter międzynarodowy, wieloośrodkowy, prospektywny z randomizacją (z udziałem Instytutu Kardiologii w Krakowie i Instytutu Kardiologii w Warszawie — Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej oraz Klinika Nadciśnienia Tętniczego). W badaniu uczestniczyło 106 pacjentów zrandomizowanych do grupy, w której wykonano przeszkońną ablację nerwów nerkowych prądem o wysokiej częstotliwości ($n = 52$), oraz do grupy kontrolnej ($n = 54$). Czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Główny punkt końcowy obejmował zmianę ciśnienia krwi w pomiarze klinicznym i wystąpienie działań niepożądanych [42].

U pacjentów, u których wykonano odnerwienie nerek, ciśnienie krwi obniżyło się o $-32/12$ mm Hg, podczas gdy w grupie kontrolnej ciśnienie tętnicze się nie zmieniło w porównaniu z wartościami na początku obserwacji. Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi między obiema grupami po upływie 6 miesięcy wynosiła $33/11$ mm Hg ($p < 0,0001$). Po 6 miesiącach u 41 (84%) spośród 49 pacjentów leczonych zabiegowo ciśnienie skurczowe zmniejszyło się o 10% lub więcej w porównaniu z 18 (35%) spośród pacjentów w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Nie zaobserwowano poważniejszych powikłań związanych z zabiegiem. Objawy niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach. Autorzy uważają, że przeszkońna ablacja nerwów nerkowych może stanowić bezpieczną metodę leczenia ONT i pozwala uzyskać znaczące obniżenie się ciśnienia krwi u tych pacjentów [42]. Należy również podkreślić obserwacje własne, w których wykazano potencjalny korzystny wpływ zabiegu denerwacji tętnic nerkowych u chorych na ONT i OBPS wyrażający się istotnym efektem hipotensyjnym, poprawą parametrów metabolizmu glukozy oraz złagodzeniem przebiegu OBPS [43].

Metoda denerwacji nerek w latach 2010–2011 była przedmiotem wielu artykułów poglądowych, opublikowanych

również w piśmiennictwie polskim [40]. W 2011 r. opublikowano na łamach „Kardiologii Polskiej” Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przeszkońnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce [44].

Metoda stymulacji elektrycznej odruchu z baroreceptorów

Polega na implantacji elektrod obustronnie w okolicach zatoki szyjnej i generatora impulsów. Stymulacja odruchu z baroreceptorów zatoki szyjnej może obniżyć ciśnienie tętnicze poprzez zmniejszenie aktywności układu współczulnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz zmniejszenie aktywności współczulnych włókien eferentnych do nerki i związane z tym zmniejszenie aktywności układu renina–angiotensyna. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem tej metody u chorych na ONT [45]. Wyniki badań DEBuT HT i *Reros Pivotal Trial*, którymi objęto odpowiednio 45 i 265 chorych na ONT, wskazują na istotną skuteczność hipotensyjną omawianej metody. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach tych stwierdzono stosunkowo wysoki odsetek powikłań okołozabiegowych. Konieczne są dalsze badania, które w pełni ocenią korzyści ze stosowania metody stymulacji odruchu z baroreceptorów szyjnych [46, 47].

PERSPEKTYWY LECZENIA OPORNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Spośród nowych metod i nowych leków, które mogą się przyczynić do poprawy skuteczności leczenia hipotensyjnego, należy wymienić:

- badania nad zastosowaniem antagonistów receptora endoteliny. Trzeba wspomnieć zwłaszcza o darusentanie — podawany przez 14 tygodni u chorych na ONT wykazał skuteczność hipotensyjną; towarzyszyły temu działania niepożądane (głównie obrzęki, retencja sodu) [48];
- możliwość zastosowania szczepionki przeciwko angiotensynie II w terapii nadciśnienia tętniczego. W 2008 r. opublikowano wyniki badania oceniającego wpływ szczepionki przeciwko angiotensynie II (CYT 006 Ang 03) na ciśnienie krwi u osób z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym ($n = 72$). Słuszna jest konkluzja autorów, że badania przeprowadzono w relatywnie małej grupie chorych i konieczne są dalsze analizy, które pozwolą ocenić skuteczność, a zwłaszcza bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciwko angiotensynie II u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych na ONT [49].

Trwają badania nad nowymi związkami, których stosowanie mogłoby się wiązać z zahamowaniem zwiększania się sztywności tętnic wraz z wiekiem, a nawet z jej regresją. Substancje te bezpośrednio wpływają na strukturę tętnic poprzez oddziaływanie na wiązania między białkami ściany lub poprzez działanie na zmniejszenie zawartości wapnia w komórkach, a przez to na zmniejszenie uwapnienia tętnic. Wpływ tego typu leczenia nie polegałby tylko na zwiększeniu

szaniu efektu hipotensyjnego, ale również, być może, na zapobieganiu zwiększaniu się sztywności tętnic wraz z wiekiem, a co się z tym wiąże redukcji częstości rozwoju, zwłaszcza opornego, izolowanego nadciśnienia tętniczego skurczowego [50].

Innym interesującym podejściem do nowych metod, które mogą wpływać na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na ONT, jest telemonitoring samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego połączony z samodzielną modyfikacją terapii. W badaniu TASMING2 oceniono model opieki polegający na wykonywaniu samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego i samodzielnym zwiększaniu intensywności leczenia wg wcześniej ustalonego schematu, jeżeli w kolejnych okresach (2 miesiące) wartości ciśnienia tętniczego były wyższe od wartości docelowych. Wartości ciśnienia tętniczego były również przesyłane poprzez modem telefoniczny bezpośrednio do lekarza rodzinnego sprawującego opiekę nad chorym. W 12-miesięcznej obserwacji wykazano, że u pacjentów z dotychczas niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym zastosowanie takiego modelu opieki wiązało się z bardziej wyrażonym obniżeniem ciśnienia tętniczego niż postępowanie standardowe [51].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, w ciągu ostatnich lat coraz większą uwagę przywiązuje się do zagadnienia ONT. Stanowi ono ważny problem kliniczny ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, konieczność przeprowadzenia właściwej diagnostyki i ustalenia skutecznego postępowania terapeutycznego. W omawianej dziedzinie osiągnięto wielki postęp dzięki upowszechnieniu metod całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego i stosowania pomiarów domowych. Niewątpliwym postępem w dziedzinie ustalenia przyczyn ONT jest rozwój nowych metod diagnostyki nadciśnienia tętniczego pozwalających na skuteczniejsze rozpoznanie wielu wtórnych jego postaci. Współczesny lekarz w codziennej praktyce dysponuje też większymi możliwościami farmakoterapii ONT. W niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki badań oceniających metodę zabiegowego leczenia ONT polegającą na denerwacji nerek. Należy jednak zaznaczyć, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych oceniających miejsce tej metody w terapii ONT.

Omawiając zagadnienie ONT należy również odnotować kilka faktów, które dotyczą rodzimej literatury i badań prowadzonych w naszym kraju. W drugiej połowie 2009 r. ukazała się monografia „Oporne nadciśnienie tętnicze. Zasady postępowania w praktyce lekarskiej” [2]. Trzeba też wspomnieć o prowadzonym w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie klinicznym programie Ministerstwa Nauki dotyczącym diagnostyki i leczenia chorych na ONT (informacje można uzyskać na stronie: oporent@ikard.pl). W ciągu ostatnich 3 lat na kolejnych Zjazdach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego zorganizowa-

no sesje dotyczące ONT, ostatnio w 2011 r. Zagadnienie to przedstawiono również na Zjeździe Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 2010 r. oraz na wielu sympozjach z dziedziny hipertensjologii.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*, 2005; 23: 1441–1444.
2. Januszewicz A, Prejbisz A. Oporne nadciśnienie tętnicze. Zasady postępowania w praktyce lekarskiej. *Via Medica*, Gdańsk, 2009.
3. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet*, 2009; 374: 1396–1398.
4. Alderman MH. Resistant hypertension: a clinical syndrome in search of a definition. *Am J Hypertens*, 2008; 21: 965–966.
5. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2008; 12: C1–C30.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2008; 51: 1403–1419.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
9. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*, 2010; 303: 2043–2050.
10. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Therapeut*, 2009; 31: 1116–1123.
11. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2011; 57: 898–902.
12. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Internal Med*, 1991; 151: 1786–1792.
13. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 619–626.
14. Knight EL, Bohn RL, Wang PS, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*, 2001; 38: 809–814.
15. Florczak E, Januszewicz A, Prejbisz A et al. Frequency of obstructive sleep apnea and other common secondary hypertension causes in patients with true resistant hypertension. *J Hypertens*, 2010; 28: e536–e537.
16. Pepin JL, Borel AL, Baguet JP, Tamisier R, Levy P, Mallion JP. Hypertension and sleep. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*, 2010; 11: No. 46.
17. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Dias VB, Nascimento AC, Salles GF. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension. *J Hypertens*, 2010; 28: 1547–1553.

18. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*, 2010; 55: 1301–1303.
19. Fan HQ, Li Y, Thijs L et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*, 2010; 28: 2036–2045.
20. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJ, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 57: 29–38.
21. Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Human Hypertens*, 2010; 24: 779–785.
22. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 2009; 54: 475–481.
23. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2007; 49: 839–845.
24. Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB, Smith CG, Ziegelstein RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens*, 2010; 28: 1785–1795.
25. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)*, 2007; 9: 19–24.
26. Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD et al. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J Hypertens*, 2010; 28: 170–177.
27. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, 2003; 42: 1067–1074.
28. Farsang C, Naditch-Brule L, Perlino S, Zidek W, Kjeldsen SE. Inter-regional comparisons of the prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension in Europe: the GOOD survey. *J Human Hypertens*, 2009; 23: 316–324.
29. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 776–783.
30. Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*, 2008; 371: 1921–1926.
31. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2002; 40: 892–896.
32. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*, 2001; 37: 699–705.
33. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*, 2004; 22: 2217–2226.
34. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1699–1703.
35. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Reports*, 2007; 9: 353–359.
36. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*, 2009; 27: 1439–1445.
37. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens*, 2010; 23: 174–179.
38. Lozano L, Tovar JL, Sampol G et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*, 2010; 28: 2161–2168.
39. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Human Hypertens*, 2010; 24: 532–537.
40. Kadziela J, Florczak E, Januszewicz A, Witkowski A. Denerwacja nerek — nowa metoda leczenia opornego nadciśnienia tętniczego. *Post Kardiol Interw*, 2010; 6: 173–176.
41. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 1275–1281.
42. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 1903–1909.
43. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011; 58: 559–565.
44. Witkowski A, Januszewicz A, Imiela J et al. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zabiegów przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 1208–1211.
45. Mancía G, Parati G, Zanchetti A. Electrical carotid baroreceptor stimulation in resistant hypertension. *Hypertension*, 2010; 55: 607–609.
46. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 765–773.
47. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1254–1258.
48. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 1423–1431.
49. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*, 2008; 371: 821–827.
50. Cecelja M, Chowienczyk P. Arterial stiffening: cause and prevention. *Hypertension*, 2010; 56: 29–30.
51. McManus RJ, Mant J, Bray EP et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376: 163–172.