

Kontrowersje dotyczące postępowania u chorych na nadciśnienie tętnicze

Michel Burnier^{1,2}

¹ Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

² Hypertension Research Foundation, St L  gier, Switzerland

S  WA KLUCZOWE

klasyfikacja, wartości docelowe, preparaty       ne, denerwacja nerek, s  d

STRESZCZENIE

Co 5–6 lat ukazuje się aktualizacja międzynarodowych i krajowych wytycznych dotyczących standardowego postępowania w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych. Z tego też względu w ostatnich 18 miesiącach towarzystwa naukowe z Europy (European Society of Cardiology [ESC] i European Society of Hypertension [ESH]), Ameryki (American College of Cardiology [ACC] i American Heart Association [AHA]) i Wielkiej Brytanii (National Institute for Health and Care Excellence [NICE]) opublikowały swoje nowe wytyczne. Choć wszystkie opierają się prawdopodobnie na najbardziej aktualnych danych naukowych, zawsze stwierdza się pewne rozbieżności między zaleceniami wynikające z różnych interpretacji wyników badań klinicznych. Celem tego artykułu przeglądowego jest przedyskutowanie 6 kwestii, które budzą kontrowersje: definicji nadciśnienia, identyfikacji chorych, których należy leczy  , docelowych wartości ciśnienia tętniczego, stosowania monoterapii czy terapii skojarzonej jako postępowania pierwszego wyboru, zasadności ograniczenia spożycia soli kuchennej i roli denerwacji nerek w opornym nadciśnieniu tętniczym.

SKRÓTY I AKRONIMY

ACC – American College of Cardiology

AHA – American Heart Association

BP (*blood pressure*) – ci  nienie t  tnicze

CI (*confidence interval*) – przedzia   ufno  ci

ESC – European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

HR (*hazard ratio*) – hazard wzgl  dny

ISH – International Society of Hypertension

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

PO   – podstawowa opieka zdrowotna

RAS (*renin-angiotensin system*) – uk  ad renina-angiotensyna

RDN (*renal denervation*) – denerwacja nerek

WHO (World Health Organization) –   wiatowa Organizacja Zdrowia

Wprowadzenie

Nadciśnienie jest w skali świata g  wnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i dotyczy ponad miliarda ludzi. Obni  zenie ciśnienia tętniczego (BP) stanowi najskuteczniejszą metod   zmniejszenia wskaźników śmiertelności u chorych na nadciśnienie i częstości związanych z nim uszkodzeń narządowych.¹ Obecnie oba te stwierdzenia są powszechnie akceptowane w środowisku medycznym, ale nie zawsze tak było. Rzeczywiście w połowie XX wieku wielu lekarzy uważało nadciśnienie tętnicze

za mechanizm kompensacyjny, którego nie należy leczy  . Tymczasem inni mimo braku mocnych dowodów p  ynaj  cych z badań klinicznych proponowali, by u osób z podwyższonymi wartościami BP stosować farmakoterapi  . Była to prawdopodobnie pierwsza ważna kwestia sporna dotycząca postępowania w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym. W latach 60. i 70. XX wieku w pierwszym badaniu z randomizacj  , przeprowadzonym przez Veterans Administration Cooperative Study Group, potwierdzono korzyści z leczenia chorych z podwyższonym rozkurczowym BP.^{2,3}

Adres do korespondencji:
prof. Michel Burnier, MD,
Hypertension Research
Foundation, Derrey le Motty 8,
1806 St L  gier la Chiesaz,
Switzerland, tel.: +41 79 40 929 00,
e-mail: michel.burnier@netplus.ch
   Autor, 2019

TABELA Kategorie nadciśnienia tętniczego zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology i European Society of Hypertension z 2018 roku oraz wytycznymi American College of Cardiology i American Heart Association z 2017 roku

Kategoria	Ciśnienie skurczowe	i/lub	Ciśnienie rozkurczowe
ESC/ESH 2018			
optymalne	<120	i	<80
prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
nadciśnienie tętnicze stopnia 1	140–159	i/lub	90–99
nadciśnienie tętnicze stopnia 2	160–179	i/lub	100–109
nadciśnienie tętnicze stopnia 3	≥180	i/lub	≥110
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	i	≤90
ACC/AHA 2017			
prawidłowe	<120	i	<80
podwyższone	120–129	i	<80
stopnia 1	130–139	lub	80–89
stopnia 2	≥140	lub	≥90

Skróty: ACC – American College of Cardiology, AHA – American Heart Association, ESC – European Society of Cardiology, ESH – European Society of Hypertension

W efekcie w 1977 roku pierwszy Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure opublikował rygorystyczne zalecenie, aby leczyć każdego chorego na nadciśnienie tętnicze z rozkurczowym BP >115 mm Hg i rozważyć leczenie u osób z rozkurczowym BP >90 mm Hg w zależności od ich ryzyka sercowo-naczyniowego.⁴ W tej samej dekadzie pojawiły się pionierskie wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym: pierwsze wydały Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i International Society of Hypertension (ISH), kolejne – Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, a ich celem było wspomaganie lekarzy w podejmowaniu decyzji klinicznych.⁵ Wytyczne, przygotowane przez ekspertów zajmujących się nadciśnieniem tętniczym, były regularnie aktualizowane. ESH i ESC przyjmowały wytyczne WHO/ISH do 2003 roku, kiedy uznały, że zalecenia z tych wytycznych mogą być niereprezentatywne ze względu na różnice w zakresie dostępu do opieki zdrowotnej, metod leczenia i zasobów ekonomicznych w poszczególnych krajach, i zaczęły publikować własne wytyczne, wprowadzając stopniowo kryteria oparte na danych naukowych. W tym samym roku w kilku krajach zaczęto publikować własne narodowe wytyczne.⁶ Te ostatnie były czasami – choć nie zawsze – zgodne z międzynarodowymi wytycznymi opracowanymi w Stanach Zjednoczonych albo w Europie, co prowadziło do kontrowersji

dotyczących postępowania u chorych na nadciśnienie tętnicze. Nie udało się ich uniknąć również w niedawno opublikowanych wytycznych europejskich (ESC/ESH),⁷ amerykańskich (ACC/AHA)^{8,9} i brytyjskich (NICE z 2019 roku),¹⁰ a pewne istotne różnice wywołały ożywioną dyskusję. Celem tego artykułu jest omówienie kontrowersji, które dotyczą rozpoznawania i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych zgodnie z najnowszymi wytycznymi.

Definicja nadciśnienia: czy >140/90 mm Hg jest ciągle właściwa?

Najważniejszy obecnie spór toczy się wokół definicji nadciśnienia tętniczego. U dorosłych rozpoznaje się je, jeśli BP ≥140/90 mm Hg, przy czym szczególnie traktuje się chorych w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym, za które uznaje się skurczowe BP ≥140 mm, a rozkurczowe BP <90 mm Hg. Definicje te zostały zaakceptowane i stosowano je na całym świecie przez dziesięciolecia. Zmieniono je w 2018 roku w wytycznych ACC/AHA, za punkt odcięcia między prawidłowym BP a nadciśnieniem uznając wartość 130/80 mm Hg (TAB.).^{8,9} Dodatkowo u osób, u których skurczowe BP mieści się w przedziale 120–129 mm Hg, a rozkurczowe BP <80 mm Hg, stwierdza się podwyższenie BP. Ta główna modyfikacja wywołała wiele negatywnych reakcji, z kilku powodów. Po pierwsze, spowodowała ona zwiększenie o prawie 15% odsetka chorych na nadciśnienie w populacji, po drugie, zwiększyła odsetek chorych leczonych z powodu nadciśnienia, u których nadciśnienie nie jest kontrolowane, po trzecie, zwiększyła istotnie liczbę pacjentów obciążonych małym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy wymagają leczenia w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), co wiąże się z ryzykiem przewagi działań niepożądanych nad korzyściami klinicznymi. Co ciekawe, modyfikację tę odrzuciły American Academy of Family Physicians i American College of Physicians. Stoimy zatem w obliczu sytuacji, w której obowiązują różne definicje nadciśnienia, co może mieć bezpośrednie konsekwencje w leczeniu tego zaburzenia.¹¹ Do zmiany definicji nadciśnienia przez komitet wytycznych ACC/AHA przyczyniły się przede wszystkim opublikowane w 2015 roku wyniki badania SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial),¹² w którym porównano dążenie do dwóch docelowych wartości skurczowego BP: <120 mm Hg i <140 mm Hg. Pierwsze postępowanie doprowadziło do zmniejszenia częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych – zarówno zakończonych, jak i niezakończonych zgonem – oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Co więcej, korzyści z osiągnięcia mniejszych wartości docelowych BP obserwowano również u osób w podeszłym wieku.¹³ Poważnym problemem jest jednak zastosowana w badaniu SPRINT metoda pomiaru

gabinetowego BP. W odróżnieniu od wszystkich poprzednich badań klinicznych dotyczących nadciśnienia badacze SPRINT wykorzystali metodę polegającą na pomiarze BP za pomocą automatycznego urządzenia w oddzielnym cichym pomieszczeniu bez nadzoru ani bez obserwacji, tj. bez obecności w tym pokoju osoby postronnej.¹⁴ Można więc z dużym prawdopodobieństwem założyć, że uczestnicy badania SPRINT przydzieleni do grupy leczonej, u których skurczowe BP było <120 mm Hg, mieliby wyższe wartości tego parametru, gdyby BP zmierzono w gabinecie lekarskim. To właśnie wykazali Filipowski i wsp.,¹⁵ odnotowując, że wartości gabinetowego BP (średnia [SD] 8,5 [9,0]/3,0 [6,1] mm Hg) mierzonego bez nadzoru automatycznym urządzeniem są mniejsze od tych, które się uzyskuje przy badaniu standardową metodą osłuchową.

Co zatem powinni robić lekarze w świetle tych nowych danych? W większości krajowych wytycznych dotyczących nadciśnienia w Europie (w tym ostatnich wytycznych NICE) i Azji¹⁶ w definicji nadciśnienia tętniczego w zasadzie utrzymano punkt odcięcia na poziomie 140/90 mm Hg. Przyjęto go również w Polsce.^{6,17} Wydaje się to uzasadnione dopóki, dopóty gabinetowe BP mierzy się z użyciem metody osłuchowej lub urządzeń oscylometrycznych w obecności lekarza lub pielęgniarki. Lekarze mogą więc przyjąć definicję ACC/AHA, tylko jeśli zmodyfikują swoje nawyki i zaczną mierzyć BP zgodnie z protokołem badania SPRINT, tj. za pomocą automatycznego urządzenia, w cichym pomieszczeniu i bez udziału pracownika opieki zdrowotnej (bez nadzoru).

Kogo należy leczyć?

Do tej pory nie ma ścisłych zaleceń, aby leczyć chorych z wysokim normalnym BP, tj. z wartościami między 130 a 139 mm Hg dla skurczowego BP i między 85 a 89 mm Hg dla BP rozkurczowego. W najlepszym razie w wytycznych sugeruje się, żeby takich pacjentów regularnie monitorować, a w razie potrzeby wdrożyć u nich modyfikację stylu życia. Za takim podejściem przemawiają wyniki badania HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3), które potwierdzają, że farmakoterapia nie wiąże się z mniejszą częstością poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo u osób obciążonych pośrednim ryzykiem i bez chorób sercowo-naczyniowych, jeśli ich skurczowe BP nie wynosi >143 mm Hg.¹⁸ Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA z 2017 roku takie osoby należałoby traktować jako chorych na nadciśnienie i powinno się im przekazać zalecenia dotyczące stylu życia i rozpocząć u nich farmakoterapię, jeśli wartości BP utrzymywałyby się >130/80 mm Hg. W wytycznych ESC/ESH z 2018 roku zrobiono krok w stronę zaleceń amerykańskich, uznając, że osoby z wysokim normalnym BP powinno się leczyć farmakologicznie, jeśli ich wyliczone ryzyko sercowo-naczyniowe wynosi >5% (chorzy z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym) lub jeśli się u nich stwierdza chorobę nerek bądź uszkodzenia narządowe związane z nadciśnieniem.⁷ W nowym podejściu dotyczącym chorych z granicznymi wartościami BP podkreśla się potrzebę oszacowywania ryzyka sercowo-naczyniowego u wszystkich pacjentów, u których systematycznie mierzy się BP. W 2015 roku opublikowano swoisty system

oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz karty ryzyka skalibrowane dla populacji polskiej.¹⁹

Leczenie chorych na nadciśnienie: do jak niskich wartości powinniśmy dążyć?

W większości wytycznych znalazło się ogólne zalecenie, by obniżyć BP <140/90 mm Hg początkowo przez wdrożenie zmian w stylu życia, a następnie wprowadzenie leczenia farmakologicznego. Niektóre uwzględniają w celach terapeutycznych wyjątki dotyczące chorych w bardzo podeszłym wieku (<150/90 mm Hg), chorych na cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek z białkomoczem (<130/80 mm Hg) oraz chorych na chorobę wieńcową (<130 mm Hg). Zgodnie z nową klasyfikacją nadciśnienia ACC/AHA zaleca w wytycznych z 2017 roku obniżanie BP <130/80 mm Hg u wszystkich osób. To nowe podejście opiera się ponownie na wynikach badania SPRINT, przy czym w niektórych, choć nie we wszystkich, metaanalizach zwrócono uwagę na wiele problemów. Po pierwsze, jeśli się uwzględni, że obecnie mniej niż połowa pacjentów leczonych na nadciśnienie osiąga wartość docelową BP <140/90 mm Hg, można przyjąć, że u wielu chorych trudno będzie uzyskać jeszcze niższą wartość, co może być źródłem rozczarowań zarówno pacjentów, jak i lekarzy. Co więcej, nie ma danych z badań z randomizacją, które uzasadniałyby dążenie do rozkurczowego BP <80 mm Hg. Dodatkowo u niektórych pacjentów, na przykład w podeszłym wieku, bardziej intensywne leczenie prowadzone w celu osiągnięcia mniejszych wartości docelowych może być szkodliwe. Rzeczywiście w badaniu SPRINT u chorych przydzielonych losowo do grupy z docelowym skurczowym BP 120 mm Hg częściej występowały epizody hipotensji i pogorszenia czynności nerek.¹² Tak niskie wartości docelowe mogą wreszcie spowodować zwiększenie liczby konsultacji koniecznych do leczenia chorych z nadciśnieniem i prowadzić do nadmiernego obciążenia pracą wielu lekarzy POZ. Dlatego też właściwsze wydaje się stosowanie strategii związanej z wartościami docelowymi z wytycznych ESC/ESH,⁷ w których zaleca się, aby kolejne wartości docelowe osiągać w dwóch etapach. Na początku należy obniżyć BP <140/90 mm Hg u wszystkich chorych na nadciśnienie. Następnie można je dalej obniżyć do wartości 130–140 mm Hg u większości chorych, w zależności od ich wieku, ryzyka sercowo-naczyniowego, tolerancji leczenia hipotensyjnego i występowania chorób współistniejących.

Rozpoczynanie farmakoterapii: od monoterapii czy od terapii skojarzonej w postaci jednej tabletki?

Farmakoterapia oparta na hierarchii kolejnych interwencji (kolejnych krokach postępowania) była standardem opieki w nadciśnieniu

tętnicznym od pierwszych wytycznych dotyczących nadciśnienia w latach 70. XX wieku. Obecnie pozostaje najbardziej zalecaną strategią terapeutyczną w większości wytycznych. W wytycznych ACC/AHA zaleca się zatem, aby zaczynać od monoterapii u chorych z nadciśnieniem stopnia 1, podczas gdy w nadciśnieniu stopnia 2 zaleca się rozpoczynać leczenie hipertensyjne od dwóch leków pierwszego wyboru z dwóch różnych klas – albo w formie dwóch osobnych tabletek, albo w leczeniu skojarzonym o stałej dawce. Podobne podejście zaproponowano w wytycznych polskich.¹⁷ Według wytycznych NICE z 2019 roku lekarze powinni zaproponować inhibitor konwertazy angiotensyny lub bloker receptora angiotensynowego w monoterapii jako pierwszy krok leczenia u dorosłych z cukrzycą typu 2, niezależnie od ich wieku i pochodzenia etnicznego, oraz u osób <55. roku życia z wyłączeniem czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i afrokaraibskiego. Bloker kanału wapniowego w monoterapii jako pierwszy krok leczenia hipertensyjnego powinno się stosować u osób bez cukrzycy typu 2 w wieku ≥55 lat lub niezależnie od wieku, jeśli są pochodzenia afrykańskiego lub afrokaraibskiego.

Komitet ds. wytycznych ESC i ESH zdecydował się zmodyfikować strategię terapeutyczną z kilku powodów. Po pierwsze, stopniowaną terapię stosuje się już od dziesięcioleci z umiarkowanym sukcesem, jeśli chodzi o kontrolę nadciśnienia. Rzeczywiście w większości państw europejskich wskaźnik kontroli u leczonych pacjentów nie przekracza 50%. Po drugie, 40–50% leczonych przerywa leczenie hipertensyjne w pierwszym roku terapii, zniechęcone koniecznością przyjmowania zbyt dużej liczby tabletek. Po trzecie, wielu lekarzy nie dostosowuje leczenia po jego pierwszym przepisaniu u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem. Po czwarte, czas potrzebny do osiągnięcia odpowiedniej kontroli BP jest często bardzo długi (>6 mies.). Celem zmiany strategii było zatem zwiększenie skuteczności obniżania BP w ramach pierwszego kroku leczenia, zmniejszenie liczby stosowanych tabletek i skrócenie czasu koniecznego do uzyskania kontroli BP. W wytycznych ESC/ESH zaleca się, aby w tym celu rozpoczynać leczenie hipertensyjne od pojedynczej tabletki złożonej z dwóch leków dwóch różnych klas, tj. blokera układu renina–angiotensyna (RAS) z diuretykiem lub blokerem kanału wapniowego. Kolejny krok leczenia obejmuje przepisanie jednej tabletki zawierającej kombinację trzech leków: blokera RAS, diuretyku i blokera kanału wapniowego. Taki bardziej agresywny początek terapii powinien umożliwić kontrolę BP u 50–60% chorych po pierwszym przepisaniu pojedynczej tabletki. Nie zarzucono przy tym całkowicie stosowania monoterapii jako pierwszego kroku postępowania, lecz zarezerwowano ją dla chorych w wieku podeszłym z zespołem

kruchości lub dla młodszych chorych z umiarkowanym zwiększeniem BP. Nowe podejście terapeutyczne zostało wprowadzone dobrze przyjęte, ale jego wdrożenie może stanowić wyzwanie w niektórych krajach, ponieważ leki złożone z dwóch lub trzech preparatów w ramach jednej tabletki nie są powszechnie dostępne albo nie obejmuje ich refundacja.

Zmiany stylu życia: czy powinno się zredukować spożycie sodu? Do jakiej wartości?

Fizjologicznie sód jest jednym z głównych czynników wpływających na BP. W kilku badaniach przekrojowych wykazano, że im większe spożycie soli kuchennej w populacjach, tym wyższe BP i większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego wraz z wiekiem.²⁰⁻²⁴ Dopatrzone się również związku między podażą sodu a ryzykiem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{20,24-27} Ale podczas gdy niektórzy badacze ujawnili liniową zależność między spożyciem sodu a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi,^{25,26} inni wykazywali zwiększone ryzyko zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno u osób z najwyższym, jak i z najniższym poziomem przyjmowanego sodu, sugerując zależność w kształcie litery U.^{27,28} Dlatego też autorzy tych ostatnich obserwacji nie podpisują się pod zaleceniami WHO/AHA ani ESC/ESH, aby zmniejszyć w populacji dzienne spożycie do 1,5–2,0 g sodu lub do 5 g chlorku sodu. Te jawnie sprzeczne wyniki wywołują istotne kontrowersje w środowisku osób zajmujących się chorobami sercowo-naczyniowymi – niektóre popierają ogólne zmniejszenie spożycia soli kuchennej, inne zaś sugerują, by nie wprowadzać żadnych zmian. Przez wiele lat przyczyny tej rozbieżności nie były jasne, pewne było jedynie, że w badaniach służących oszacowaniu spożycia sodu, w których wykazano zależność w kształcie litery U, wykorzystywano pojedyncze próbki moczu, a nie jego 24-godzinną zbiorówkę. Niedawno He i wsp.²⁹ ponownie przeanalizowali dane z obserwacji chorych w ramach Trials of Hypertension Prevention. Obliczyli spożycie sodu, stosując zarówno pomiar 24-godzinnego wydalania tego pierwiastka z moczem, jak i szacowanie jego stężenia na podstawie pojedynczych próbek moczu z użyciem wzorów Kawasakiego, Tanaki i INTERSALT (International Cooperative Study on Salt). Ich analiza sugeruje, że zależność w kształcie litery U wynika z artefaktu związanego z zastosowaniem pojedynczych próbek moczu, które uwzględniają zarówno stężenie sodu, jak i kreatyniny.²⁹ Dlatego też wysnuli wniosek, że w badaniach, w których się poszukuje związków przyczynowo-skutkowych, nie można korzystać z niedokładnych szacunków spożycia sodu (z wykorzystaniem wzorów opartych na pojedynczych próbkach moczu), ponieważ zmienne stosowane we wzorach same w sobie mogą się wiązać z ryzykiem zgonu, niezależnie od stężenia sodu.²⁹ Czy te wyniki

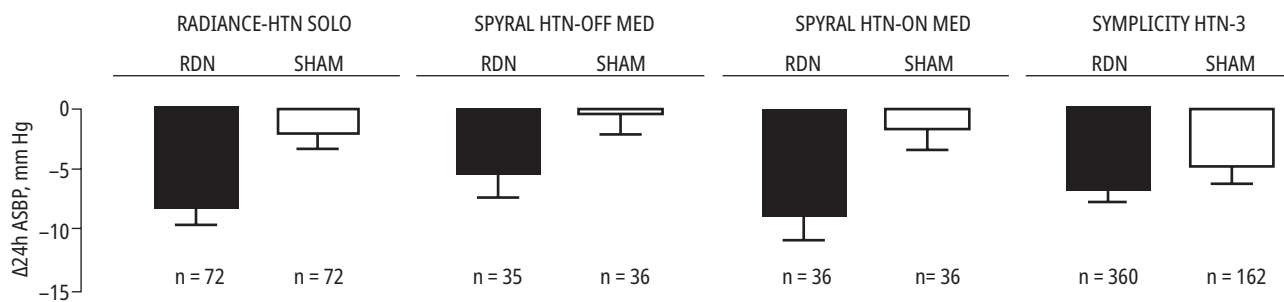
zamkną dyskusję – nie wiadomo, choć jest to mało prawdopodobne.

Niemniej jednak w większości krajów spożywa się dużo soli kuchennej. Średnie dzienne spożycie sodu na świecie oszacowane w badaniu Mozaffariana i wsp. wynosi 3,95 g (lub 10 g chlorku sodu),²⁴ przy czym w zależności od regionu wartość ta waha się w granicach 2,18–5,51 g. W badaniu tym największym spożyciem sodu wyróżniały się kraje Europy Środkowej i Wschodniej. Tak więc uznaje się za rozsądne, by zalecać ogólne zmniejszenie spożycia sodu w tych populacjach, w tym w populacji polskiej. W tym momencie warto wspomnieć, że u chorych na nadciśnienie zmniejszenie spożycia soli kuchennej jest korzystne z kilku powodów: nie tylko zmniejsza BP i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale też zwiększa skuteczność przeciwnadciśnieniową blokerów RAS i diuretyków oraz zmniejsza mikroalbuminurię. Na kongresie ESC w 2019 roku w Paryżu dr Jaime Miranda z Limy pokazał wyniki badania prospektywnego, w którym w gospodarstwach domowych w sześciu peruwiańskich wioskach zastąpiono tradycyjnie stosowany chlorek sodu inną solą zawierającą 75% sodu i 25% potasu.³⁰ Zmiana ta wywołała w tych populacjach umiarkowane zmniejszenie BP, najciekawszym wynikiem było jednak to, że prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego zmniejszyło się w niej o 51% w porównaniu z grupą stosującą tradycyjną sól kuchenną (hazard względny [HR] 0,49; 95% przedziału ufności [CI] 0,34–0,71; $p < 0,001$).³¹ Powyższe dane sugerują zatem, że zmniejszenie spożycia soli kuchennej może zapobiegać nowym przypadkom nadciśnienia tętniczego. Dlatego też mimo nierozstrzygniętego sporu o zasadność redukcji dziennego spożycia soli do 5–6 g, wydaje się ona rozsądnym zaleceniem, przynajmniej u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Oporne nadciśnienie tętnicze i denerwacja nerek: czy nadal stosować tę metodę?

Rozwój metod leczenia związany ze stosowaniem różnych urządzeń, takich jak np. denerwacja nerek (RDN), terapia związana z aktywacją odruchów z baroreceptorów i modulacja wewnętrzznacyniowa odruchów z baroreceptorów, były przedmiotem zainteresowania klinicznego oraz badań związanych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Rzeczywiście te urządzenia zaprojektowano pierwotnie tak, by poprawić leczenie pacjentów z ciężkim niekontrolowanym nadciśnieniem, i dzięki temu wspierały one liczne badania dotyczące występowania i obrazu klinicznego opornego nadciśnienia tętniczego.

Prowadzono kilka badań przekrojowych w celu oceny częstości występowania opornego nadciśnienia tętniczego.³²⁻³⁵ Co ciekawe, w badaniach tych stwierdzono duże rozbieżności, częstość występowania wahała się od 5 do 30%. W rzeczywistości po wykluczeniu przypadków



RYCINA Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego w 24-godzinym monitorowaniu ambulatoryjnym w badaniach z randomizacją RADIANCE-HTN SOLO, SPYRAL HTN-OFF MED i HTN-ON MED oraz SYMPPLICITY HTN-3 (skopiowano za zgodą Lobo i wsp.)⁴²

Skróty: ASBP – skurczowe ciśnienie tętnicze w monitorowaniu ambulatoryjnym, HTN – nadciśnienie, OFF-MED – bez leczenia farmakologicznego, ON-MED – przy leczeniu farmakologicznym, RDN – denerwacja nerek, SHAM – zabieg pozorowany

rzekomo opornego nadciśnienia spowodowanego niestosowaniem się do zaleceń oraz nadciśnienia białego fartucha częstość występowania prawdziwego opornego nadciśnienia okazała się dużo mniejsza – poniżej 5% w populacji ogólnej i nieco większa w ośrodkach zajmujących się nadciśnieniem, do których kierowane są trudne przypadki.³⁶ Zaobserwowano ponadto, że stan wielu chorych na oporne nadciśnienie tętnicze można w zasadzie kontrolować, stosując spironolakton jako leczenie czwartego wyboru – po diuretykach, blokerach kanału wapniowego i blokerach układu RAS.³⁷⁻⁴⁰ Rzeczywista potrzeba leczenia inwazyjnego zmniejszyła się zatem znamienne, kiedy zebrano dokładniejsze dane na temat opornego nadciśnienia tętniczego.

Wyniki wstępnych badań – zarówno klinicznych, jak i eksperymentalnych – w których stosowano RDN z użyciem fali o częstotliwości radiowej, aby zmniejszyć BP u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, były dość obiecujące,^{41,42} wywołany nimi entuzjazm znacznie się jednak zmniejszył po publikacji negatywnych wyników badania SYMPPLICITY HTN-3,⁴³ co doprowadziło do drastycznego zmniejszenia liczby takich zabiegów przeprowadzanych na całym świecie. Mimo to niektóre firmy produkujące te urządzenia nie wstrzymały swoich programów badawczych, a nawet rozpoczęły nowe, rewidując cele badawcze. Skupiono się na wykazaniu, że RDN rzeczywiście obniża BP u chorych z innych grup, co miało służyć z jednej strony udoskonaleniu technologii, tak by umożliwiało ona stosowanie denerwacji bardziej dystalnie w tętnicach nerkowych, z drugiej zaś – ograniczeniu zmienności odpowiedzi na RDN dzięki lepszej selekcji chorych, którzy mogą odnieść korzyść z takiego leczenia. Należy w tym miejscu wspomnieć dwa programy kliniczne, tj. SPYRAL i RADIANCE. Dotyczyły one różnych populacji, m.in. chorych na nadciśnienie, którzy nie byli dotąd leczeni, oraz nowych technologii, takich jak ultrasonografia, co niedawno podsumowali Lobo i wsp.⁴⁴ W kilku badaniach potwierdzono przeciwnadciśnieniową skuteczność RDN

w porównaniu z zabiegiem pozorowanym, co ukazuje RYCINA.⁴⁵⁻⁴⁷ Oprócz tych badań stworzono kilka rejestrów, w których gromadzi się dane dotyczące licznych lokalnych doświadczeń. Pierwsze wyniki z tych rejestrów wspierają w rzeczywistości wnioski z badań.⁴⁴ Z danych z 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania BP wynika jednak, że wpływ RDN na obniżenie BP wydaje się umiarkowany i odpowiada skuteczności jednego leku przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, odpowiedź na RDN pozostaje nieprzewidywalna, a zdefiniowanie dobrych kandydatów do RDN *a priori* jest niemal niemożliwe. Biorąc to wszystko pod uwagę, trzeba więc stwierdzić, że wspomniane wyniki potwierdzają wpływ RDN na zmniejszenie BP, tyle że obecnie nie można zalecać rutynowego stosowania tego podejścia. Można je natomiast zaproponować pacjentom z ciężkim nadciśnieniem, pomimo wielu przepisanych leków, lub pacjentom, którzy nie stosują się do zaleceń i odmawiają stosowania leków przeciwnadciśnieniowych. U wielu takich chorych sama RDN okazuje się jednak niewystarczająca do właściwej kontroli BP. Jako że kilka badań wciąż jest w toku, lekarze będą musieli poczekać na bardziej precyzyjne określenie miejsce tego podejścia w postępowaniu u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Wniosek

W niniejszym artykule krótko omówiono sześć obecnie głównych kontrowersji związanych z nadciśnieniem tętniczym. Na ostatnich stronach wytycznych ESC/ESH z 2018 roku podano listę 26 tematów, co do których istnieją duże luki w danych naukowych i które wymagają dalszych badań.⁷ Każdy może być przedmiotem kontrowersji. Wobec braku wystarczających danych lekarze muszą podejmować decyzje zgodnie z własnym doświadczeniem, mając na względzie interes swoich pacjentów. W tym przypadku w interesie chorego na nadciśnienie zawsze pozostaje dobra kontrola BP.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Burnier M. Controversies in the management of patients with arterial hypertension. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 902-907; doi: 10.33963/KP.15.002.

PIŚMIENICTWO

- 1 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37–55.
- 2 Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967; 202: 1028–1034.
- 3 Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970; 213: 1143–1152.
- 4 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA*. 1977; 237: 255–261.
- 5 Kotchen TA. Developing hypertension guidelines: an evolving process. *Am J Hypertens*. 2014; 27: 765–772.
- 6 Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension – short version. *Kardiologia Pol.* 2015; 73: 676–700.
- 7 Williams B, Macia G, Spiering W i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953–2041.
- 8 Whelton PK, Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines: more similar than different. *JAMA*. 2018; 320: 1749–1750.
- 9 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i wsp. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018; 71: 1269–1324.
- 10 Hypertension in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence Guideline [NG136]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/chapter/Recommendations> (dostęp: 27.09.2019).
- 11 Wójcik C, Shapiro MD. Bridging the gap between cardiology and family medicine. *Circulation*. 2019; 140: 709–711.
- 12 Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK i wsp. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103–2116.
- 13 Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB i wsp. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 2673–2682.
- 14 Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016; 67: 808–812.
- 15 Filipovský J, Seidlerová J, Ceral J i wsp. A multicentre study on unattended automated office blood pressure measurement in treated hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2018; 27: 188–193.
- 16 Ihm SH, Bakris G, Sakuma I i wsp. Controversies in the 2017 ACC/AHA hypertension guidelines: who can be eligible for treatments under the new guidelines? An Asian perspective. *Circ J*. 2019; 83: 504–510.
- 17 Czarnecka D, Jankowski P, Kopec G i wsp. Polish Forum for Prevention Guidelines on Hypertension: update 2017. *Kardiologia Pol.* 2017; 75: 282–285.
- 18 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P i wsp. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2009–2020.
- 19 Zdrojewski T, Jankowski P, Bandoz P i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Pol.* 2015; 73: 958–961.
- 20 Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S i wsp. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet*. 2018; 392: 496–506.
- 21 Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S i wsp. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 601–611.
- 22 Jackson SL, Cogswell ME, Zhao i wsp. Association between urinary sodium and potassium excretion and blood pressure among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Circulation*. 2018; 137: 237–246.
- 23 Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988; 297: 319–328.
- 24 Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM i wsp. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 624–634.
- 25 Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 2014; 129: 981–989.
- 26 Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1609–1617.
- 27 O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S i wsp. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371: 612–623.
- 28 Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L i wsp. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*. 2011; 305: 1777–1785.
- 29 He FJ, Ma Y, Campbell NR i wsp. Formulas to estimate dietary sodium intake from spot urine alter sodium-mortality relationship. *Hypertension*. 2019; 74: 572–580.
- 30 Bernabe-Ortiz A, Diez-Canseco F, Gilman RH i wsp. Launching a salt substitute to reduce blood pressure at the population level: a cluster randomized stepped wedge trial in Peru. *Trials*. 2014; 15: 93.
- 31 Community-based salt substitution programme lowers blood pressure. ESC Press Office. 2.09.2019. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/community-based-salt-substitution-programme-lowers-blood-pressure> (dostęp: 9.09.2019).
- 32 Calhoun DA, Jones D, Textor S i wsp. 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.
- 33 de la Sierra A, Segura J, Banegas JR i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57: 898–902.
- 34 Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57: 1076–1080.
- 35 Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G i wsp. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2013; 31: 2018–2024.
- 36 Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL i wsp. resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72: e53–e90.
- 37 Williams B, MacDonald TM, Morant S i wsp. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386: 2059–2068.
- 38 Krieger EM, Dräger LF, Giorgi DMA i wsp. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018; 71: 681–690.
- 39 Rosa J, Widimský P, Waldauf P i wsp. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016; 67: 397–403.
- 40 Václavík J, Sedláček R, Jarkovský J i wsp. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: e162.
- 41 Esler MD, Krum H, Sobotka PA i wsp. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1903–1909.
- 42 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R i wsp. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 1275–1281.
- 43 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW i wsp. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1393–1401.
- 44 Lobo MD, Sharp ASP, Kapil V i wsp. Joint UK societies' 2019 consensus statement on renal denervation. *Heart*. 2019; 105: 1456–1463.
- 45 Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F i wsp. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 2335–2345.
- 46 Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F i wsp. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; 391: 2346–2355.
- 47 Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE i wsp. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390: 2160–2170.